Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med P. Pulewka

Über den Einfluß sympathikomimetischer Stoffe auf die Reflexerregbarkeit am Beispiel des reflektorischen Sekundenbronchialverschlusses bei der weißen Maus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
GERD LÜDERS
aus Stralsund

1964

8137

Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med P. Pulewka

Über den Einfluß sympathikomimetischer Stoffe auf die Reflexerregbarkeit am Beispiel des reflektorischen Sekundenbronchialverschlusses bei der weißen Maus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
GERD LÜDERS
aus Stralsund

1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Dekan: Professor Dr. H. HARMS

Berichterstatter: Professor Dr. P. PULEWKA

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1 - 6
METHODIK	7 - 10
EXPERIMENTELLER TEIL	11 - 91
Vorversuche	11 - 13
Versuche	13 - 85
A. Noradrenalin	16 - 30
B. Novadral	31 - 44
C. Adrenalin	45 - 56
D. Ephedrin	57 - 72
E. Benzedrin	73 - 85
Zusammenfassung der Ergebnisse	86 - 89
Nebenbefunde	90 - 91
DISKUSSION	92 - 93
ZUSAMMENFASSUNG	94
LITERATURVERZEICHNIS	95 - 98
Lebenslauf	

EINLEITUNG

Das von Pulewka und Grevener (58) beschriebene Respirationszeichen hat sich bei einer Reihe von Untersuchungen als geeigneter biologischer Test für die qualitative und quantitative Bestimmung der reflektorischen Wirkung von Reizgiften auf die Motorik der Atmung erwiesen. Aus seiner Beeinflußbarkeit durch andere Pharmaka haben sich neue Fragen ergeben, deren Beantwortung von Interesse für die weitere Klärung der Natur des Respirationszeichens ist.

Wiederholt wurden von verschiedenen Autoren bei Untersuchungen mit Aconitin, "Pseudaconitin", Veratrin und den Veratrumalkaloiden an verschiedenen Tieren Beobachtungen beschrieben, die auf das Respirationszeichen hinweisen. So von Ewers und Boehme 1873 (18), Dusquesnel und Laborde 1883 (16), Lissauer 1887 (53) und Krämer 1893 (38). Keiner der Autoren schenkte den Befunden besondere Beachtung oder deutete sie richtig.

1934 beobachteten unabhängig davon Pulewka und Grevener (58) das Respirationszeichen (RZ) erneut, beschrieben es zunächst als Aconitinzeichen (AZ) und gaben eine Deutung, die sich bisher als richtig erwiesen hat und bis heute durch viele Experimente gestützt wird. Inzwischen hat sich herausgestellt, daß das RZ nicht nur durch die Alkaloide der Aconitingruppe und Veratrin, sondern auch durch eine Reihe anderer Stoffe, wie Veratrum- und Delphinium-Alkaloide sowie verschiedene Parasympathikomimetika (61), endlich auch durch periphere Reizung bei Einatmung von Reizgasen wie NH_3, Br_2, SO_2 und Formaldehyd hervorgerufen wird und bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, in höheren Dosen auch bei Kaninchen, auszulösen ist (59, 56, 36, 60, 61).

Das RZ an der Maus besteht in einer krampfartigen langsamen Vorbeugung des Kopfes für ein bis zwei Sekunden, wobei die Kopf- und Nackenhaare gesträubt, die Augen geschlossen, die Ohren häufig nach hinten gelegt und das Maul gelegentlich aufgesperrt wird; gleichzeitig wird der Bauch und die untere Partie des Brustkorbs auseinandergedrängt. Das Phänomen wurde als Folge eines ein bis zwei Sekunden dauernden Verschlusses der Bronchien, der von einer krampfhaften inspiratorischen Kontraktion des Zwerchfells begleitet wird (58, 60), gedeutet.

Im Verlauf der Untersuchungen zur weiteren Klärung der mit dem RZ zusammenhängenden Fragen wurde im Tübinger Institut für Toxikologie der Einfluß verschiedener Gifte auf das RZ geprüft. Dabei ergaben sich Befunde, die vermuten ließen, daß Adrenalin das RZ im Sinne einer Verstärkung beeinflußt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich damit, diese Befunde näher zu untersuchen und zu prüfen, ob die bei Adrenalin beobachtete Verstärkung generell für die Sympathikomimetika der Adrenalingruppe gilt.

Als RZ-auslösendes Agens diente Veratrin (60), über das in dieser Eigenschaft viele Erfahrungen vorliegen, und dessen chemische Konstitution ebenso wie sein Wirkungsmechanismus weitgehend bekannt ist. Verwendet wurde Veratrinum purissimum DAB 6 der Firma Merck. Alle Dosenangaben beziehen sich auf die Base.

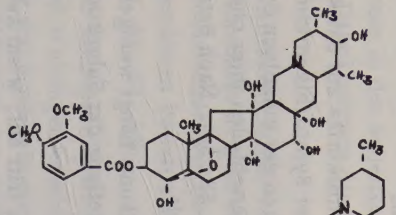
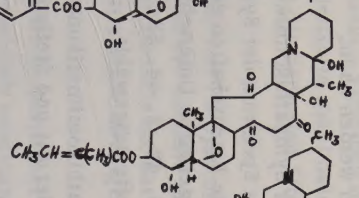
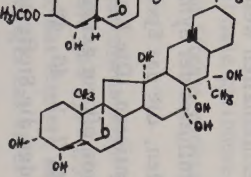
Veratrin ist ein inkonstantes Gemisch der Alkaloide Cevadin und Veratridin, mit kleinen Beimengungen von Cevin, Cevadillin und Sabadin. Es wird gewonnen aus reifen getrockneten Samen der Sabadilla (Schoenocaulon officinale, A. Gray, aus der Klasse der Liliaceen) der mexikanischen Anden, Guatemalas und Venezuelas. Die Samen enthalten neben Sabadillin, Veratrinsäuren, Fetten und Harzen etwa 3 % Alkaloide. Cevadin, der Angeliasäure-Ester der Base Cevin, macht etwa drei Viertel der gesamten Alkaloidmenge, Veratridin, der Veratrumsäure-Ester des Verins, etwa ein Viertel der Alkaloidmenge aus; die anderen Alkaloide sind nur in geringen Mengen im Veratrin enthalten.

Alle Alkaloide des Veratrins haben qualitativ fast gleiche Wirkungen; sie unterscheiden sich jedoch sehr in ihrer Giftigkeit. Die Esteralkaloide sind bei weitem giftiger; die Abspaltung der Säuren setzt die Giftigkeit erheblich herab. Aber auch unter den Estern und ihren Isomeren bestehen erhebliche Unterschiede der Giftigkeit.

Wie die folgende Tabelle Nr. 1 zeigt, sind die Anteile des Veratrins als Basen in Wasser schlecht löslich. Bei Bereitung der Injektionslösungen wurden sie durch Zugabe einer entsprechenden Molmenge HCl in die Hydrochloridform überführt.

Tab. Nr. 1: Die Alkaloide des Veratrins - ihre Löslichkeit und Toxizität.

(39, 18, 71, 66, 70, 5, 51)

Alkaloid	Summenformel	Mol.-Gew.	Strukturformel	DL 50 Maus i.v. mg/kg	löslich in	gering löslich in
Veratridin (als schwer lösliches Nitrat zu isolieren)	$C_{36}H_{51}NO_{11}$	673,81		0,42	Wasser	Äther
Cevadin (hydrolysiert zu Cevin bei Behandlung mit KOH)	$C_{32}H_{49}NO_9$	591,72		1,0	Alkohol Äther	Wasser
Cevin (entsteht durch Hydrolyse von Cevadin)	$C_{27}H_{43}NO_8$	509,65		87,0	Wasser Alkohol	Äther
Cevadillin	$C_{34}H_{53}NO_8$	603,81	In der vorliegenden Literatur nicht aufzufinden.		Wasser Alkohol	Äther
Sabadin (weiße Kristalle)	$C_{29}H_{51}NO_8$	541,71			Alkohol Azeton	Wasser Äther

Von Bedeutung für die spätere Diskussion der Versuchsergebnisse sind die Anschauungen über den Wirkungsmechanismus des Veratrins: Henze (34) beobachtete 1902 als erster, daß Veratrin an erregbaren Zellen den Zusammenbruch des Ruhepotentials bewirkt: Nerven-, Muskel- und Rezeptorzellen verhalten sich wie bei Dauerdepolarisation, wobei die Permeabilität der Membran stark erhöht ist. Fleckenstein (19) bezeichnet Veratrin im Zusammenhang mit seinem Einfluß auf den Natriumeinstrom und die Kaliumabgabe als "depolarisierendes Katelektrotonikum".

Während der Veratrineinwirkung ist der Sauerstoffverbrauch der Zellen stark erhöht. Lorente de Nó (46) führt dies zurück auf den Eingriff des Veratrins in einem späten Stadium der Oxydationszyklen, wodurch die energetische Versorgung des Mechanismen zur Erhaltung des Membranpotentials gestört ist, und selbst bei hohen O_2-Spannungen nur durch unwirtschaftliches Arbeiten des Oydationsstoffwechsels aufrechterhalten werden kann.

Zur Klärung des Einflusses der Sympathikomimetika auf das RZ sollten Substanzen verwandt werden, die das Spektrum der Sympathikomimetika in verschiedennen Stufen repräsentieren. Die Eigenschaften der einzelnen Sympathikomimetika sind abhängig von oft nur geringen Unterschieden ihrer chemischen Konstitution (4, 28, 33 64, 7, 2, 43, 42, 8, 44, 53, 54). Nach Betrachtung dieser Zusammenhänge wurden die Stoffe ausgewählt.

Die Wirksamkeit eines Sympathikomimetikums hängt weniger vom aromatischen Ring, sondern vielmehr von der Art und Stellung der Substituenten und von der Seitenkette ab.

Maximale sympathikomimetische Wirkung tritt auf, wenn zwei Kohlenstoffe den Ring von der Aminogruppe trennen. Wird die Seitenkette auf vier oder mehr Kohlenstoffatome verlängert, verschwindet die blutdruckerhöhende Wirkung fast ganz, wobei die Giftigkeit des Stoffes erheblich erhöht wird.

Substituierung eines H-Atoms durch eine Methylgruppe am Beta-Kohlenstoff bewirkt in der Regel Abschwächung der adrenergen Aktivität, während bei Methylgruppenlagerung am Alpha-Kohlenstoff keine Voraussage über die Beeinflussung der Blutdruckwirkung und die Wirkung auf die glatte Muskulatur möglich ist. Regelmäßig dagegen bewirkt Alpha-Methylierung - wie bei Ephedrin und Benzedrin - eine wesentlich größere Stabilität und die Fähigkeit der zentralen Erregung.
Substituierung durch eine OH-Gruppe am Beta-Kohlenstoff verändert die Blutdruckwirkung unwesentlich, erhöht aber sehr häufig die positiv-chronotrope und

inotrope Herzwirkung, verstärkt regelmäßig die inhibitorischen und hyperglycämischen Wirkungen und schwächt die zentralen ab.

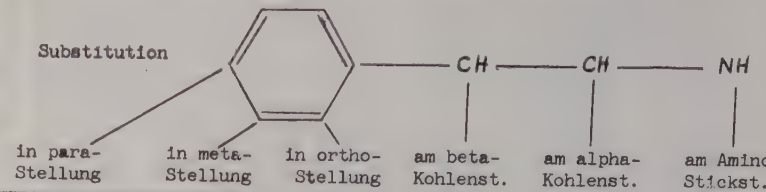
Die Wirkung der Substitution von OH-Gruppen am aromatischen Kern hängt nicht allein ab von der Zahl und Stellung der eingeführten Gruppen, sondern auch vom Aufbau der Seitenketten. Grundsätzlich scheinen durch OH-Substitution am Kern die zentralen Wirkungen abgeschwächt und die peripheren sympathikomimetischen erhöht zu werden. OH-Substituierung in Ortho-Stellung bewirkt Verstärkung der inhibitorischen Wirkungen, während die Blutdruckaktivität nur selten erhöht, oft sogar vermindert wird. Gleichzeitige OH-Substituierung am Beta-Kohlenstoff aktiviert das meta-OH-substituierte Molekül erheblich. Außerdem wird seine Stabilität im Körper bedeutend verbessert. Para-Anlagerung eines OH verstärkt inhibitorische und Herzwirkungen mehr als Meta-Substituierung. Zwei OH-Gruppen am Benzolring in Meta- und Parastellung - wie bei Adrenalin und Noradrenalin - verleihen dem Molekül ohne Rücksicht auf die Substituenten in der Seitenkette maximale periphere sympathikomimetische Aktivität. Dabei nehmen die zentralen Effekte ebenso wie die Wirkungsdauer deutlich ab.

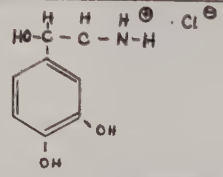
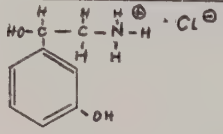
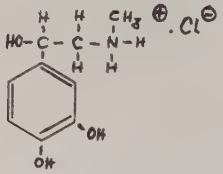
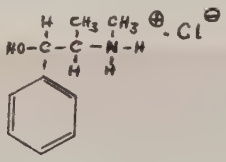
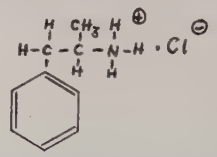
Methylierung des Aminostickstoffs von Phenylpropanolamin zu Ephedrin und von Noradrenalin zu Adrenalin steigert die zentrale und hyperglycämische, schwächt aber die blutdruckerhöhende Wirksamkeit ab; das letztere ist hauptsächlich das Ergebnis einer verstärkten Vasodilatation, weniger das einer verminderten Vasokonstriktion (33, 42, 43, 44).

Substitution an der Kohlenstoffkette aromatischer Amine erzeugt optische Isomere, die in ihren Wirkungen erheblich voneinander abweichen. So ist die Blutdruckaktivität von Benzedrin etwa doppelt so groß wie die der 1-Form. Sehr häufig wirken die d-Formen der aromatischen Verbindungen mehr zentralerregend, während die l-Formen zu einer längeren Wirkungsdauer neigen. Die l-Formen, die bei Beta-Methyl- oder Beta-Hydroxy-Substitution entstehen, sind stets wirksamere Pressoren und Inhibitoren, als die d-Isomere. So sind die natürlichen l-Formen des Adrenalin und Noradrenalin etwa 20mal wirksamer als die synthetischen d-Isomere. Zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, die bei Alpha-, Beta-Substitution entstehen, beherrschen als Zentren der Asymmetrie die optischen und pharmakologischen Eigenschaften. Dabei scheint die Stellung von zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen zueinander für die pharmakologische Wirkung wichtiger zu sein, als die Stellung jedes einzelnen dieser Atome im Molekül (9).

Tab. Nr. 2: Die für die vorliegenden Untersuchungen ausgewählten Sympathikomimetika, aufsteigend geordnet nach ihrer zentralerregenden Aktivität.

Konstitution sowie deren Einfluß auf die pharmakol. Wirkung



Substanz (mit Handelsform)	Struktur	isomere Form	in para-Stellung	in meta-Stellung	in ortho-Stellung	am beta-Kohlenst.	am alpha-Kohlenst.	am Amino-Stickst.
Noradrenalin (1-Arterenol Hoechst, Lsg. 1:1000)		l	OH gegenseitig verstärkend Symp. W. + Stabilität -		H	OH Symp. W. + zentral -	H	H
Novadral (dl-Novadral Diwag, Lsg. 1:100)		dl	H	OH Symp. W. + Stabilität +	H	OH Symp. W. + zentral -	H	H
Adrenalin (l-Supra-renin Hoechst Lsg. 1:1000)		l	OH gegenseitig verstärkend Symp. W. + Stabilität -		H	OH	H	CH_3 zentral + Blut-Zucker + Blutdruck -
Ephedrin (dl-Ephedrin Merck, als Hydrochl. in krist. Form)		dl	H	H	H	OH Symp. W. + zentral -	CH_3 Stabilität + zentral +	CH_3 zentral + Blut-Zucker + Blutdruck -
Benzedrin (d.-Elastonon Nordmark als Hydrochl. in krist. Form)		dl	H	H	H	H	CH_3 Stabilität + zentral +	H

METHODIK

Für die Bewertung des Einflusses der Sympathikomimetika auf das RZ wurde das Summationsverfahren, das schon in der Dissertation von Pfleghar (57) verwendet wurde, benutzt. Hierbei wurden Zweiergruppen von Versuchstieren möglichst nahe beieinanderliegenden Gewichts gebildet, von denen das eine eine bestimmte Dosis Veratrin injiziert bekam, während dem anderen diese Dosis kombiniert mit einer - je nach der Versuchsserie wechselnden - Menge eines Sympathikomimetikums injiziert wurde. Jede Versuchsserie umfaßte 10 mal zwei Tiere.

Bei jedem einzelnen Versuchstier wurden die RZ gezählt, die Wirkungsdauer (vom Ende der Injektion bis zum letzten beobachteten RZ), die Latenzzeit (vom Ende der Injektion bis zur Beobachtung des ersten RZ) und der jeweilige RZ-Pegel (die RZ-Zahl in einer gegebenen Zeiteinheit von 20 Sekunden) gemessen. Diese Werte wurden mit den entsprechenden Zahlen des Parallelversuchs verglichen, der Einflußfaktor[1]) errechnet und nach dem "Wilcoxon-Rangtest für zwei Stichproben" (12, 13, 14, 15, 67, 68, 69) statistisch ausgewertet.

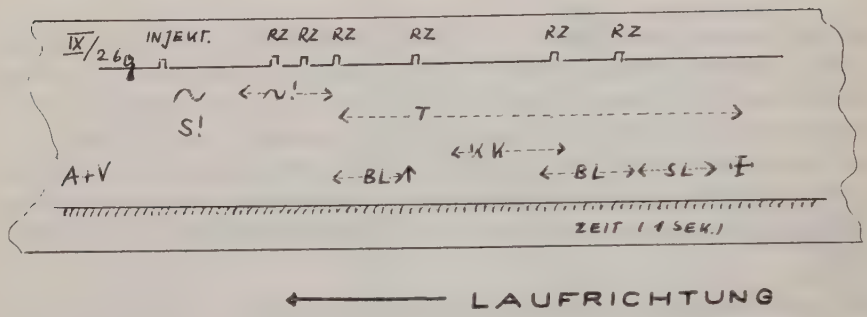
Der Wilcoxon-Test ist hier dem Student-Test (t-Test) vorzuziehen, da bei seiner Anwendung eine Normalverteilung nicht vorausgesetzt werden muß. Er erreicht den t-Test an Aussagekraft (power; 1-ß) und ist anderen in Frage kommenden Testen (Lord-, Midrange-, Wash-, Maximum-Test) überlegen. Der Signifikanzbereich wurde mit $2\alpha \leq 0{,}1$ (90 % und mehr Vertrauens-Wahrscheinlichkeit) festgelegt.

Die Registrierungsmethode sollte in ausreichend kurzen Zeiteinheiten nicht nur die RZ, die Latenzzeit und die Wirkungsdauer genau erfassen, sondern auch die Aufzeichnung anderer charakteristischer Reaktionen in ihrer Dauer und genauen zeitlichen Verteilung gestatten, ohne daß dadurch die Aufmerksamkeit in der Beobachtung der Versuchstiere leidet. Als beste Möglichkeit erwies sich die Aufzeichnung aller Beobachtungen einschließlich der Zeit auf einem fortlaufenden Streifen.

---

1) Der Einflußfaktor wird bestimmt als das Verhältnis zwischen den beiden Werten für die RZ-Summe, die Wirkungsdauer und die Latenzzeit aus der Versuchsreihe mit und der Parallelversuchsreihe ohne Sympathikomimetikum. (z.B.: Einflußfaktor $_{\text{RZ-Summe}} = \text{RZ-Summe}_{\text{I}} : \text{RZ-Summe}_{\text{II}}$)

Abb. 1: Ausschnitt aus einem Streifen (schematisch)



Die auf dem Streifen vermerkten Zeichen bedeuten:

~! = motorische Unruhe; S = Speichelfluß;
S! = sehr starker Speichelfluß; < = Anfang;
> = Ende; T = allgemeine toxische Zeichen;
KK = klonische Krämpfe; SL = Seitenlage;
BL = Bauchlage; ↑ = Tier steht auf;
~ = Tier läuft umher; ✝ = Tod;

Vor jedem Einzelversuch wurde die Art der injizierten Substanzen, die laufende Nummer des Versuchspaares und das Gewicht des Versuchstieres auf dem Meßstreifen aufgezeichnet. Im obigen Beispiel bedeutet:

A+V = Adrenalin plus Veratrin;
IX = neunte Zweiergruppe;
26 g bedeutet das Gewicht der Maus.

Der Streifen lief in Augenhöhe, so daß mit einem feinen Pinsel die oben erklärten Zeichen auf ihm angebracht werden konnten, ohne den Blick vom Versuchstier abzuwenden.
Benutzt wurde ungewachstes, reißfestes, elastisches 5-er Kanal-Lochkartenpapier von 18 mm Breite. Der fortlaufende Transport und die Justierung des Streifens vor den Schreibhebeln wurde in folgender Weise gelöst:

Über einem Führungsbolzen lag auf einer flachen Blechplatte die mit einem Ringgewicht beschwerte Papierrolle, von der gegen den Widerstand der natürlichen Reibung der Streifen abrollte, straff und federnd mit konstanter Geschwindigkeit durch zwei Leitschlitze lief und auf die Trommel eines Kymographion augewickelt wurde. Zwischen den beiden 5 cm voneinander entfernten Leitschlitzen wurde der Streifen durch zwei genau übereinander angeordnete Tintenführer beschriftet. Dabei zeichnete der obere die Impulse für die Injektion und die RZ, der untere die Zeitimpulse auf. Die Stromstöße für den oberen Schreibhebel wurden durch eine Drucktaste, die für den unteren automatisch in Abständen von einer Sekunde durch einen Tempostaten gegeben.

Um mögliche Fehler durch Inkonstanz oder Zersetzung der Substanzen, Wägeunregelmäßigkeiten und Unterschiede bei den Meßgefäßen auszuschalten, wurden stets dieselben Meßkolben, Pipetten, Wägegläschen und Injektionsspritzen für gleiche Arbeitsgänge und dieselbe frische Veratrinstammlösung für jede einzelne Versuchsserie benützt; die gekühlte Injektionslösung wurde auch während des Versuchs unter Lichtabschluß aufbewahrt.

Zur Verminderung von Fehlerquellen durch Schwankungen bei den Reaktionen der Versuchstiere wurden die Tiere unter konstanten Bedinungen gehalten und 2 Stunden an den Versuchsraum gewöhnt. Zu vergleichende Versuche wurden immer zur selben Tageszeit ausgeführt.
Als Versuchstiere dienten ausschließlich 20 - 30 g schwere männliche weiße Mäuse des Stammes II NMRI der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere Tübingen. Die Versuche in einer Zweiergruppe möglichst gleichschwerer Tiere folgten direkt aufeinander. Jede Versuchsserie von 20 Mäusen wurde in möglichst kurzer Zeit, längstens aber in 5 Stunden, abgeschlossen.

Bei allen Versuchen wurden die Pharmaka intravenös injiziert. Durch diese Applikationsart wurden sonst kaum übersehbare Störungen bei der Resorption der Lösungen durch die in ihnen enthaltenen gefäßverengenden Pharmaka (45) und die Zerstörung des Adrenalins und Noradrenalins durch Aminoxydase vor Ankunft am Wirkort umgangen. Die intravenöse Gabe des Veratrins zusammen mit dem Sympathikomimetikum in einer Mischspritze bewirkte gleichzeitiges schnelles Anfluten sowohl des RZ-auslösenden, wie des RZ-beeinflussenden Agens am Ort der Wirkung.
Zur Injektion wurden 1 ml Tuberkulinglasspritzen mit einer Teilung von 0,01 ml benutzt. Die Injektionsmenge betrug 0,1 ml pro 20 g Maus; die durch diese Menge gesetzten unspezifischen Reize sind nach den bisherigen Erfahrungen zu vernachlässigen. Die Injektion dauert zwischen zwei und drei Sekunden.

Für die folgenden Versuche gilt:

Allen Tieren wurden 4 Miktrogramm (bezogen auf die Base) Veratrin-Hydrochlorid in 0,1 ml Injektionslösung pro 20 g Maus als RZ-auslösende Veratrindosis injiziert.

Alle Sympathikomimetika wurden in ihrer Hydrochloridform verwendet. Die Gewichtsangaben beziehen sich auf diese Hydrochloridformen in 0,1 ml Injektionslösung pro 20 g Maus.

EXPERIMENTELLER TEIL

VORVERSUCHE

Die Veradrindosis, bei der eine Beeinflussung des RZ im fördernden oder hemmenden Sinn besonders deutlich ist, wurde in Vorversuchen bestimmt. Sie sollte bei der Mehrzahl der Tiere das RZ auslösen. Mit dem Schwellenverfahren (s.a. Pfleghar (57)) wurden 4 Mikrogramm Veratrin (Base) pro 20 g Maus als Hydrochlorid in 0,1 ml 0,8 %iger Kochsalzlösung bei intravenöser Injektion von 2 - 3 Sekunden Dauer als geeignete RZ-auslösende Veratrindosis ermittelt. Die Meßwerte der entscheidenden Vorversuchsserie zeigt die folgende Tabelle.

Tab. Nr. 3: 4 Mikrogramm Veratrin / 20 g Maus / 1 ml 0,8 %iger NaCl-Lösung, i.v. in 2 - 3 sec.

Nr.	Gewicht in g	Latenzzeit in sec.	Anzahl der RZ
1	26	16	23
2	38	20	4
3	22	13	17
4	26	9	21
5	22	20	12
6	27	12	20
7	25	26	5
8	24	9	30
9	27	20	7
10	21	15	23
11	30	15	21
12	27	45	3
13	24	22	4
14	26	8	28
15	22	25	8
16	28	18	9
17	26	0	0
18	30	20	9

Nr.	Gewicht in g	Latenzzeit in sec.	Anzahl der RZ
19	20	7	28
20	26	16	18
21	29	20	5
22	28	14	16
23	24	12	24
24	25	15	15
25	23	18	15
26	21	18	15
27	26	10	26
28	27	20	14
29	24	13	20
30	26	15	15
31	25	14	17
32	28	30	2
33	30	0	0
34	29	27	4
35	27	18	10
36	26	15	17
37	22	20	6
38	24	9	30
39	23	13	22
40	25	16	9
41	24	18	10
42	26	31	3
43	30	9	24
44	28	11	20
45	27	18	13
46	21	21	5
47	27	15	19
48	26	20	8
49	25	17	13
50	30	14	19

Von 50 Mäusen reagierten nach 4 Miktrogramm pro 20 g Veratrin i.v. 48 mit einem RZ; 4 Mikrogram Veratrin entsprechen also der DE 96.

Die Zahl der RZ lag bei den verschiedenen Tieren zwischen 2 und 30, der Mittelwert beträgt 14,1 RZ. Die Latenzzeit schwankte zwischen 7 und 45 sec.; der Mittelwert beträgt 16,5 sec..

VERSUCHE

Der Einfluß der Sympathikomimentika auf das RZ wurde nach fünf Gesichtspunkten beurteilt:

Allgemeines Verhalten der Tiere

Zahl der RZ (RZ-Summe).

Wirkdauer

Verteilung der einzelnen RZ in einer RZ-Periode.

Vergleich der Wirkungen der verschiedenen Substanzen und Dosen.

Die allgemeinen Beobachtungen sind nach der Einzeldarstellung der Versuchsserien in Tabelle 34 zusammen- und gegenübergestellt. Eine Zusammenfassung aller Werte der RZ-Summe und der Wirkdauer sowie der Einflußfaktoren findet sich in Tabelle 35.

In der folgenden Zusammenstellung sind die verschiedenen Symptome, die bei den Tieren nach Behandlung mit Veratrin und Sympathikomimetika beobachtet wurden, in der Reihenfolge des Auftretens aufgeführt. Die Reaktionen nach 4 µg Veratrin / 20 g i.v. sind dabei zu ersehen.

1.	Zeichen periipherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	+
3.	Sträuben des Fells	(+)
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
		-

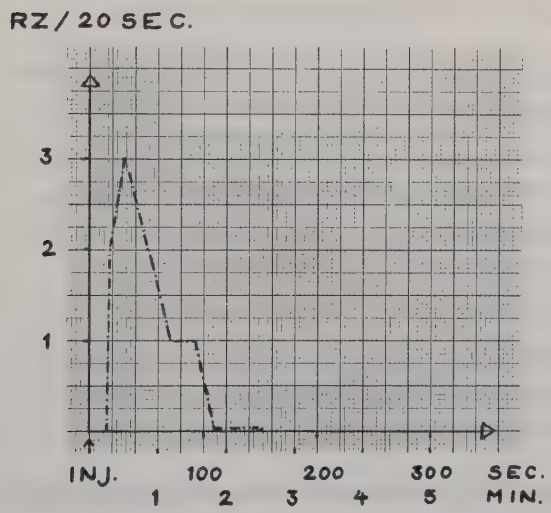
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	(+)
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

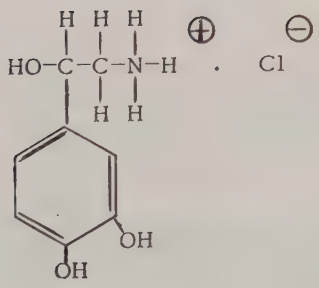
Tab. Nr. 4: RZ-Verteilung in einem Versuchsbeispiel nach i.v. Injektion von 4 µg / 20 g Veratrin

lfd. Nr.	Latenzzeit in sec.	1	2	3	4	5	Zeiteinheiten (20 sec.)
1	11,5	2	3	2	1	1	- (RZ pro 20 sec.)

Abb. 2: Zeitwirkungskurve 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (nach Tab. Nr. 4)



A. Noradrenalin



Die Versuche wurden mit fünf Noradrenalindosen ausgeführt.

a) 0,25 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

b) 0,5 µg / 20 g Noradrenalin + µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

c) 1 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

d) 2 µg Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

e) 3 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg /20 g Veratrin (10 Tiere) dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere).

Nach Vorversuchen mit 4 µg Noradrenalin wurden wegen zu starker Toxizität keine weiteren Untersuchungen angestellt.

a) 0,25 Mikrogramm / 20 g Noradrenalin

Verhalten der Tiere nach 0,25 µg / 20 Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

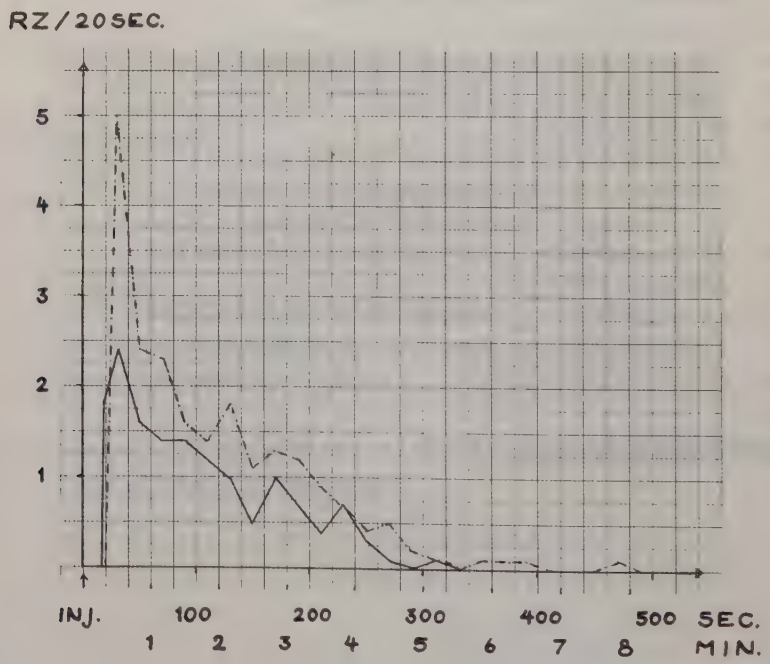
1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	(+)
2.	Motorische Unruhe	+
3.	Sträuben des Fells	-
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 5: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 0,25 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Paralleversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
0,25 µg/20 g Noradrenalin + 4 µg/20 g Veratrin	146	188	18,8
4 µg/20 g Veratrin	212	226	20,7
Einflußfaktor	0,69	0,83	0,91
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	> 0,1	> 0,1

Abb. 3: 0,25 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)



0,25 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: –.–.–.–.–

Wie Tabelle 5 und Abbildung 3 zeigen, wurde durch 0,25 µg / 20 g Noradrenalin die RZ-Summe erniedrigt und die Wirkdauer verkürzt. Die geforderte Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von 90 % ($2\alpha \leq 0,1$) für eine Beeinflussung wird in der statistischen Berechnung jedoch nicht erreicht.

b) 0,5 Mikrogramm / 20 g Noradrenalin

Verhalten der Tiere nach 0,5 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

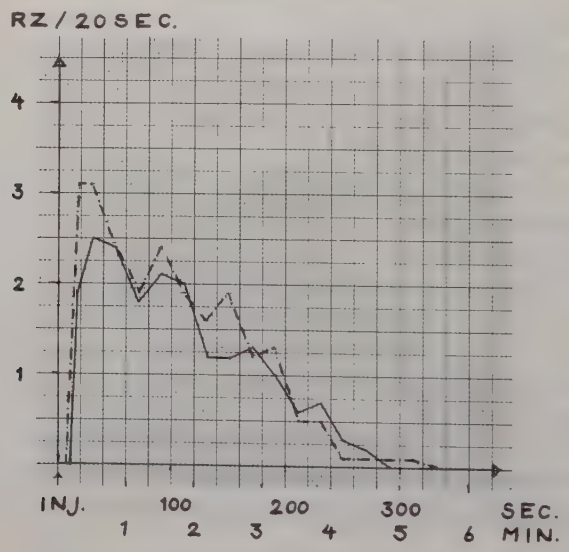
1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	+
2.	Motorische Unruhe	(+)
3.	Sträuben des Fells	(+)
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	(+)
8.	Unkoordinierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 6: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 0,5 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
0,5 µg/20 g Noradrenalin + 4 µg/20 g Veratrin	192	190	17,7
4 µg/20 g Veratrin	222	202	14,2
Einflußfaktor	0,86	0,95	1,25
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	> 0,1	> 0,1

Abb. 4: Zeitwirkungskurve 0,5 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



0,5 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin: ———

4 µg / 20 g Veratrin: –.–.–.–.–.

Wie aus Tabelle 6 und Abbildung 4 ersichtlich ist, war nach 0,5 µg / 20 g Noradrenalin die RZ-Summe etwas erniedrigt und die Wirkdauer leicht verkürzt. Für eine Bewertung sind die Unterschiede jedoch zu gering; die geforderte Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von 90 % ($2\alpha \leqq 0,1$) für eine Beeinflussung wird in der statistischen Berechnung nicht erreicht.

c) 1,0 Mikrogramm / 20 g Noradrenalin

Verhalten der Tiere nach 1,0 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

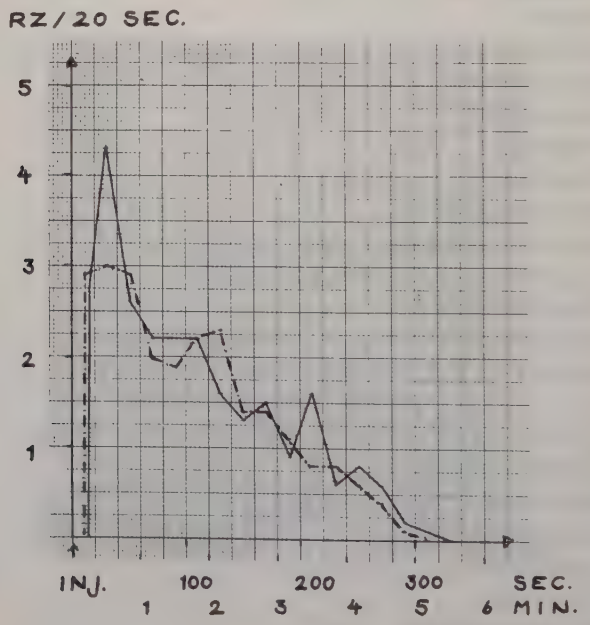
1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	++
2.	Motorische Unruhe	-
3.	Sträuben des Fells	+
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	(+)
8.	Unkoordinierte Bewegungen	(+)
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	(+)
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	(+)
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	(+)
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	(+)

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 7: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 1 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
1 µg/20 g Noradrenalin + 4 µg/20 g Veratrin	254	220	15,1
4 µg/20 g Veratrin	238	210	11,9
Einflußfaktor	1,067	1,048	1,07
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	> 0,1	> 0,1

Abb. 5: Zeitwirkungskurve 1 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.V. (10 Tiere)



1 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin: _____

4 µg / 20 g Veratrin: _.-._.-._.-.

Aus Tabelle 7 und Abbildung 5 geht hervor, daß durch 1 µg / 20 g Noradrenalin die RZ-Summe, die Wirkdauer und die Latenzzeit nur unwesentlich verändert werden. Die Abweichungen gehen hier in Richtung der Erhöhung der RZ-Summe und Verlängerung der Wirkdauer, im Gegensatz zu den Ergebnissen bei 0,25 und 0,5 µg / 20 g Noradrenalin.

d) 2,0 Mikrogramm / 20 g Noradrenalin

Verhalten der Tiere nach 2,0 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	++
2.	Motorische Unruhe	-
3.	Sträuben des Fells	+
4.	Exophthalmus	(+)
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	(+)
8.	Unkoordinierte Bewegungen	(+)
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	+
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	(+)
12.	Klonische Krämpfe	(+)
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	+
15.	Schreckhaftigkeit	
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	(+)
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	(+)
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	+

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 8: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 2 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
2 µg/20 g Noradrenalin + 4 µg/20 g Veratrin	187	225	(281)[1]	(23,8)
(2toxisch geschädigte Tiere reagierten nicht mit RZ)				
4 µg/20 g Veratrin	140	182		26,3
Einflußfaktor	1,34	1,24	(1,55)	(0,9)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	> 0,1		> 0,1

[1] Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere berechnet.

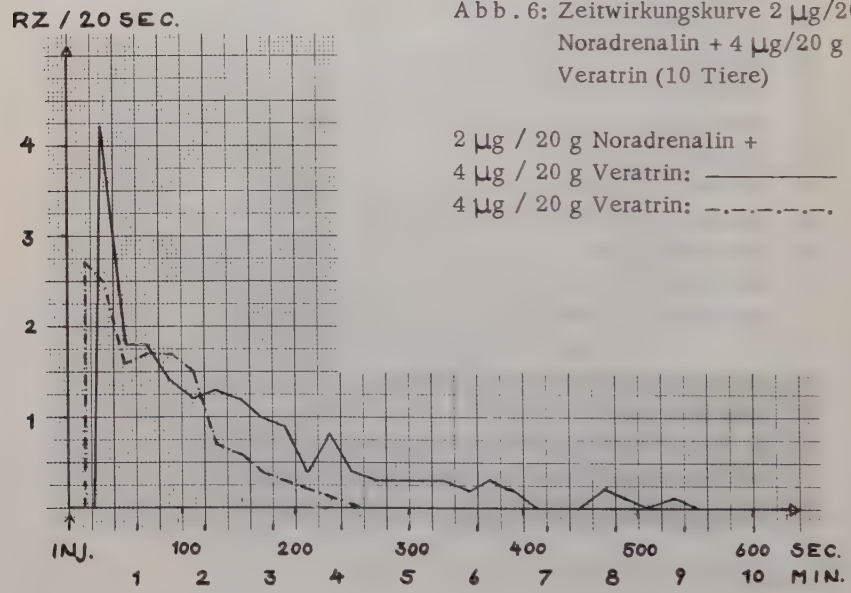


Abb. 6: Zeitwirkungskurve 2 µg/20 g Noradrenalin + 4 µg/20 g Veratrin (10 Tiere)

2 µg / 20 g Noradrenalin +
4 µg / 20 g Veratrin: ————
4 µg / 20 g Veratrin: —.—.—.—.—.

Die in Tabelle 8 und Abbildung 6 dargestellten Ergebnisse zeigen eine Erhöhung der RZ-Summe und Verlängerung der Wirkdauer; jedoch wird auch unter Ausschluß der beiden abweichend reagierenden Tiere die geforderte Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von 90 % ($2\alpha \leq 0,1$) in der statistischen Berechnung nicht erreicht.

e) 3,0 Mikrogramm / 20 g Noradrenalin

Verhalten der Tiere nach 3,0 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	+++
2.	Motorische Unruhe	-
3.	Sträuben des Fells	++
4.	Exophthalmus	+
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	(+)
8.	Unkoordinierte Bewegungen	+
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	++
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	++
12.	Klonische Krämpfe	++
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	< 10
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	++
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	++
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	-
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	(+)
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	+

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Die Sektion des verendeten Tieres ergab als Todesursache ein akutes Lungenödem: an den schwammartigen gelbrosa gefärbten Lungenflügeln zeigten sich neben blutunterlaufenen unregelmäßig begrenzten Feldern stecknadelkopfgroße rote Flecken. Beim Durchschneiden der Trachea entleerte sich viel schaumige gelbrosa Flüssigkeit.

Das Lungengewicht der sezierten Maus betrug 303 mg gegenüber dem normalen Lungengewicht von etwa 170 mg bei einem Körpergewicht von 26 g (37), das heißt, es war um mehr als 75 % erhöht.

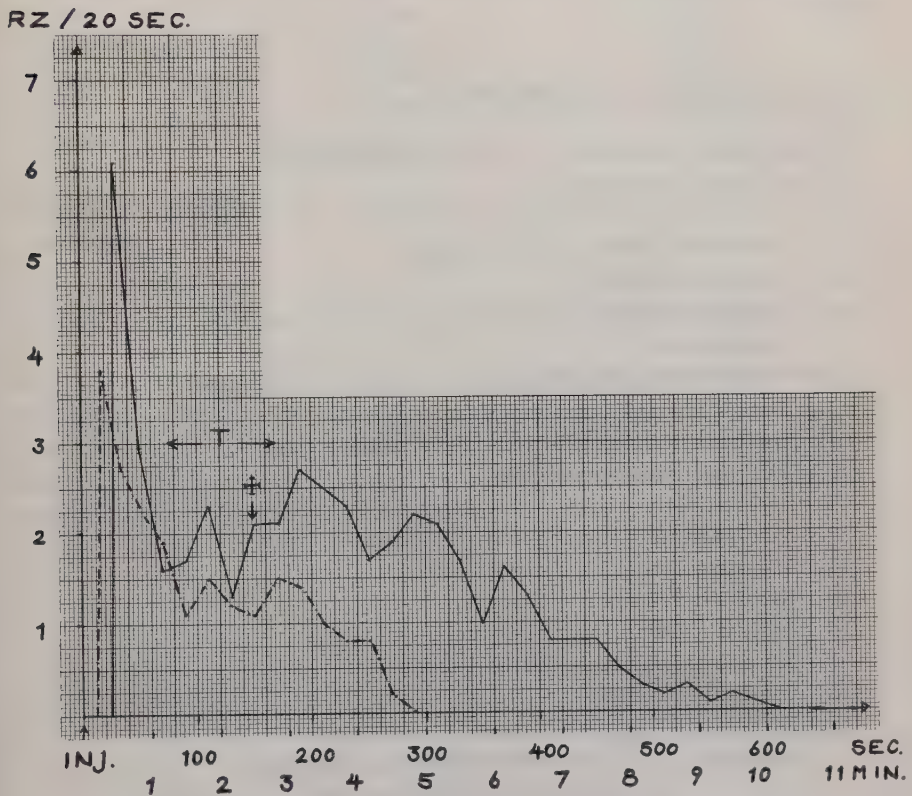
Nach Untersuchungen in diesem Institut (B. Klumpp 1961 und 1962) beträgt das mittlere Lungengewicht mittelschwerer (20 - 30 g) Mäuse etwa 133 mg pro 20 g Körpergewicht. Die größte Abweichung nach oben betrug etwa 25 %. Bei durch Adrenalin erzeugtem tödlichem Lungenödem betrug das mittlere Lungengewicht etwa 225 mg / 20 g Maus; d.h. es war gegenüber dem Normalgewicht um etwa 70 % erhöht.

Tab. 9: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 3 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
3 µg/20 g Noradrenalin + 4 µg/20 g Veratrin	452	376		23,9
4 µg/20 g Veratrin (1 Tier reagiert nicht mit RZ)	213	154	(171)[1]	(9,6)
Einflußfaktor	2,12	2,44	(2,198)	(2,49)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,05	< 0,01		> 0,1

[1] Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere errechnet.

Abb. 7: Zeitwirkungskurve 3 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)



3 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: –.–.–.–.–.

T = Toxizitätsmaximum

Aus Tabelle 9 und Abbildung 7 ist ersichtlich, daß durch 3 µg / 20 g Noradrenalin die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert wird. Bei der statistischen Berechnung ergibt sich eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 95 % ($2\alpha < 0,05$) für eine fördernde Wirkung auf die RZ-Summe und von mehr als 99 % ($2\alpha < 0,01$) für einen steigernden Einfluß auf die Wirkdauer.

f) 4,0 Mikrogramm / 20 g Noradrenalin

Verhalten der Tiere nach 4,0 µg / 20 g Noradrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	+++
2.	Motorische Unruhe	-
3.	Sträuben des Fells	++
4.	Exophthalmus	+
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	-
8.	Unkoordinierte Bewegungen	++
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	+++
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	+++
12.	Klonische Krämpfe	+++
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	> 50
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	+++
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	+++
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	-
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	+
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch (11)	++

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Mit dieser bei mehr als der Hälfte der Tiere sehr schnell (30 - 40 sec.) tödlich wirkenden Noradrenalin-Dosierung wurden keine weiteren Versuche angestellt.

Tab. Nr. 10: Zusammenstellung der Einflußfaktoren der untersuchten Noradrenalin-Dosierungen

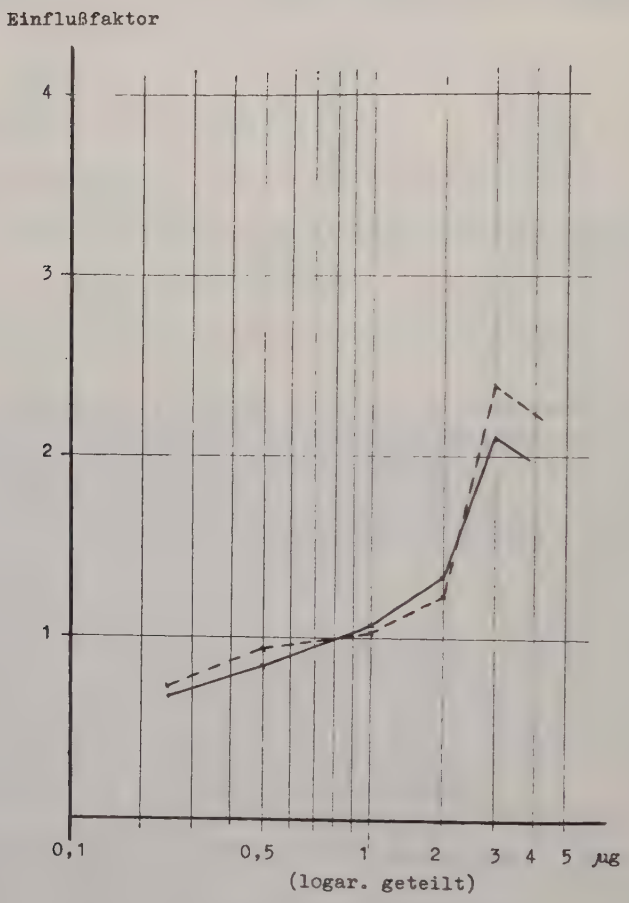
Noradrenalin in Mikrogramm	Einflußfaktor für RZ-Summe	Einflußfaktor für Wirkdauer	
0,25	0,688	0,831	
0,5	0,864	0,949	
1,0	1,067	1,048	
2,0	1,336	1,24	(1,55)[1]
3,0	2,12	2,442	(2,198)

[1] Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Mäuse errechnet.

Aus Tabelle Nr. 10 ergibt sich die Dosenwirkungskurve Abb. Nr. 8:

Bei niederen Dosen zwischen 0,25 und 0,5 µg / 20 g Noradrenalin ist eine geringfügige Erniedrigung der RZ-Summe und Verkürzung der Wirkdauer zu verzeichnen; 1 µg / 20 g Noradrenalin macht praktisch keine Veränderung, während 2 µg / 20 g und vor allem 3 µg / 20 g Noradrenalin die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert.

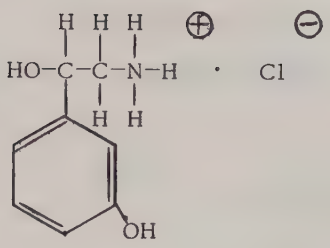
Abb. 8: Dosenwirkungskurve Noradrenalin (siehe Tab. 10)



RZ-Summe: _____

Wirkdauer: _.-._.-._.-.

B. Novadral



Die Versuche wurden mit folgenden fünf Novadraldosen ausgeführt:

a) 4 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere),
dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

b) 10 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere),
dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

c) 30 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 Veratrin (10 Tiere),
dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

d) 40 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere),
dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

e) 60 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere),
dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere).

a) 4 Mikrogramm / 20 g Novadral

Verhalten der Tiere nach 4 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

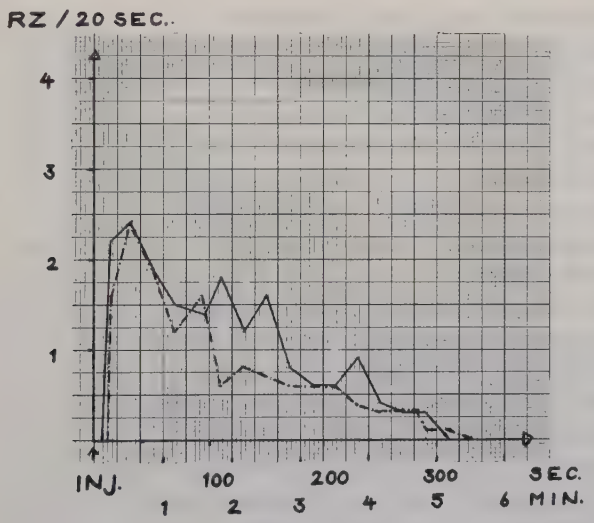
1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	+
3.	Sträuben des Fells	-
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 11: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 4 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
4 µg/20 g Novadral + 4 µg/20 g Veratrin	178	194	12,2
4 µg/20 g Veratrin	138	170	16,4
Einflußfaktor	1,29	1,14	0,86
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	> 0,1	> 0,1

Abb. 9: Zeitwirkungskurve 4 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 Veratrin i.v.



4 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: –·–·–·–·–

Tabelle 11 und Abbildung 9 zeigen, daß durch 4 µg / 20 g Novadral die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert wird. Die geforderte Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von 90 % ($2\alpha \leq 0,1$) für eine Beeinflussung wird in der statistischen Berechnung jedoch nicht erreicht.

b) 10 Mikrogramm / 20 g Novadral

Verhalten der Tiere nach 10 µg / 20 g Novadral
+ 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

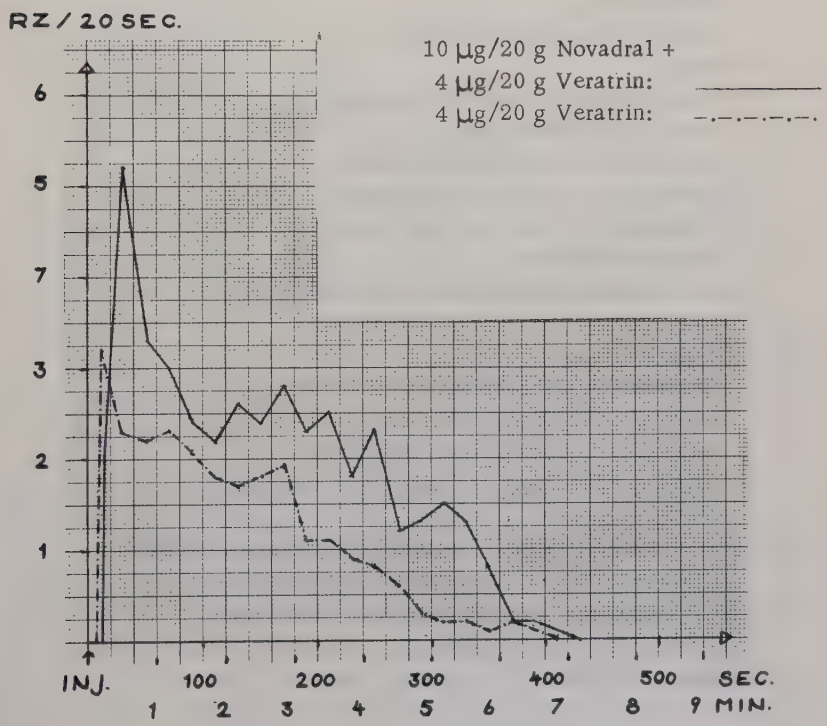
1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	+
3.	Sträuben des Fells	+
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	(+)
8.	Unkoordinierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	(+)
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	(+)
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 12: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 10 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
10 µg/20 g Novadral + 4 µg/20 g Veratrin	414	320	15,9
4 µg/20 g Veratrin	249	260	14,8
Einflußfaktor	1,66	1,23	1,07
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,1	> 0,1	> 0,1

Abb. 10: Zeitwirkungskurve 10 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)



Aus Tabelle 12 und Abbildung 10 ist ersichtlich, daß durch 10 µg / 20 g Novadral die RZ-Summe erhöht wird. Bei der statistischen Berechnung ergibt sich eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 90 % ($2\alpha < 0,1$) für eine fördernde Wirkung auf die RZ-Summe. Die Verlängerung der Wirkdauer ist weniger deutlich; die geforderte Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von 90 % ($2\alpha \leqq 0,1$) für eine fördernde Wirkung wird in der statistischen Berechnung nicht erreicht.

c) 30 Mikrogramm / 20 g Novadral

Verhalten der Tiere nach 30 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	(+)
3.	Sträuben des Fells	+
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	(+)
8.	Unkoordinierte Bewegungen	(+)
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	++
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	+
12.	Klonische Krämpfe	+
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	~10
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	+
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	+
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	(+)

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

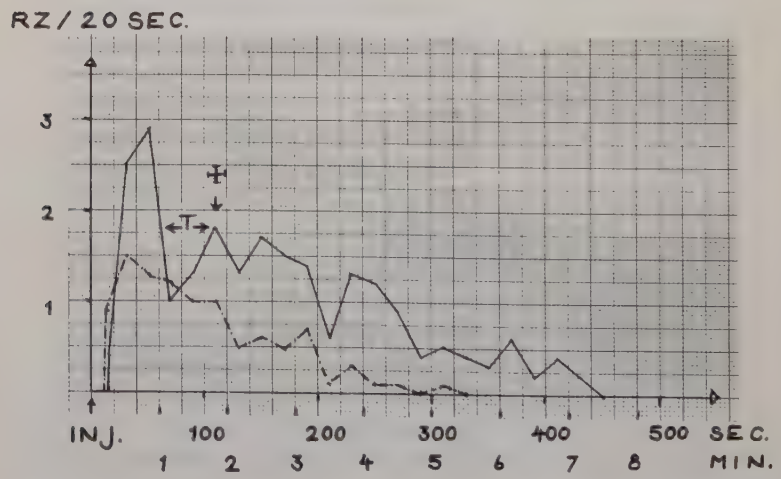
Die Sektion des verendeten Tieres ergab neben blutunterlaufenen unregelmäßig begrenzten Feldern und stecknadelgroßen roten Flecken auf beiden Lungenflügeln ein Lungengewicht von 255 mg gegenüber einem Normalgewicht von etwa 150 mg bei einem Körpergewicht von 23 g, d.h. eine Erhöhung um 70 %.

Tab. Nr. 13: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 30 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
30 µg/20 g Novadral + 4 µg/20 g Veratrin	229	298	30,5
4 µg/20 g Veratrin (1 Tier reagiert nicht mit RZ)	99	144 (160) [1]	(32,1)
Einflußfaktor		2,07 (1,86)	(0,95)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,05	< 0,02	> 0,1

1) Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere berechnet.

Abb. 11: Zeitwirkungskurve 30 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



30 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin: _____

4 µg / 20 g Veratrin: _.-._.-._.-.

Aus Tabelle 13 und Abbildung 11 ist ersichtlich, daß durch 30 µg / 20 g Novadral die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert wird. Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 95 % ($2\alpha < 0,05$) für eine fördernde Wirkung auf die RZ-Summe und von mehr als 98 % ($2\alpha < 0,02$) für eine fördernde Wirkung auf die Wirkdauer.

d) 40 Mikrogramm / 20 g Novadral

Verhalten der Tiere nach 40 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

1. Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	(+)
2. Motorische Unruhe	-
3. Sträuben des Fells	++
4. Exophthalmus	-
5. Vermehrte Speichelsekretion	++
6. Zittern	-
7. Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	(+)
8. Unkoordinierte Bewegungen	+
9. Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10. Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	++
11. Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	+
12. Klonische Krämpfe	++
13. Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	~ 20
14. Ermattung nach Ende der RZ-Periode	+
15. Schreckhaftigkeit	-
16. RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	++
17. RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18. RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19. Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	+

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 14: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 40 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
40 µg/20 g Novadral + 4 µg/20 g Veratrin	326	388	29,2
4 µg/20 g Veratrin	107	140	22,1
Einflußfaktor	3,05	2,77	1,32
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,01	< 0,01	> 0,1

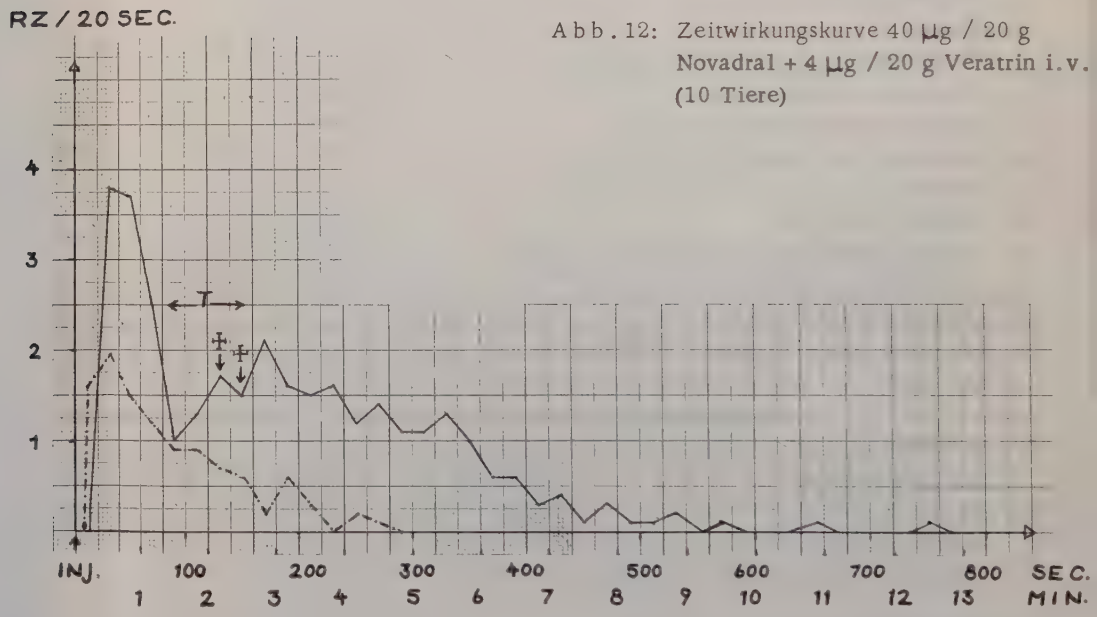


Abb. 12: Zeitwirkungskurve 40 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)

40 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: -.-.-.-.-.-.

T = Toxizitätsmaximum:

† = Tod eines Tieres

Aus Tabelle 14 und Abbildung 12 geht hervor, daß durch 40 µg / 20 g Novadral die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert wird. Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 99 % ($2\alpha < 0,01$) für eine fördernde Wirkung auf RZ-Summe und Wirkdauer.

e) 60 Mikrogramm /20 g Novadral

Verhalten der Tiere nach 60 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1. Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	+
2. Motorische Unruhe	-
3. Sträuben des Fells	++
4. Exophthalmus	(+)
5. Vermehrte Speichelsekretion	+
6. Zittern	-
7. Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	-
8. Unkoordinierte Bewegungen	+
9. Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10. Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	++
11. Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	++
12. Klonische Krämpfe	++
13. Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	~ 50
14. Ermattung nach Ende der RZ-Periode	++
15. Schreckhaftigkeit	-
16. RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	++
17. RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18. RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19. Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	+

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Die Sekretion von zwei der verendeten Tiere ergab neben blutunterlaufenen Feldern und stecknadelgroßen Flecken auf beiden Lungenflügeln Lungengewichte von einmal 245 Milligramm gegenüber einem Normalgewicht von etwa 133 Milligramm (37) bei einem Körpergewicht von 20 g, das heißt eine Erhöhung um 84 %; im zweiten Fall 290 Milligramm gegenüber einem Normalgewicht von etwa 195 Milligramm (37) bei einem Körpergewicht von 29 g, das heißt eine Erhöhung um 49 %.

Tab. Nr. 15: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 60 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
60 µg/20 g Novadral + 4 µg/20 g Veratrin (5 Tiere verendeten im Versuch)	227	298	23,0
4 µ/20 g Veratrin	96	156	22,7
Einflußfaktor	2,365	1,910	1,01
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,02 (5 Tiere)	< 0,02 (5 Tiere)	> 0,1

(dabei im Versuch verendete Tiere ausgeschlossen)

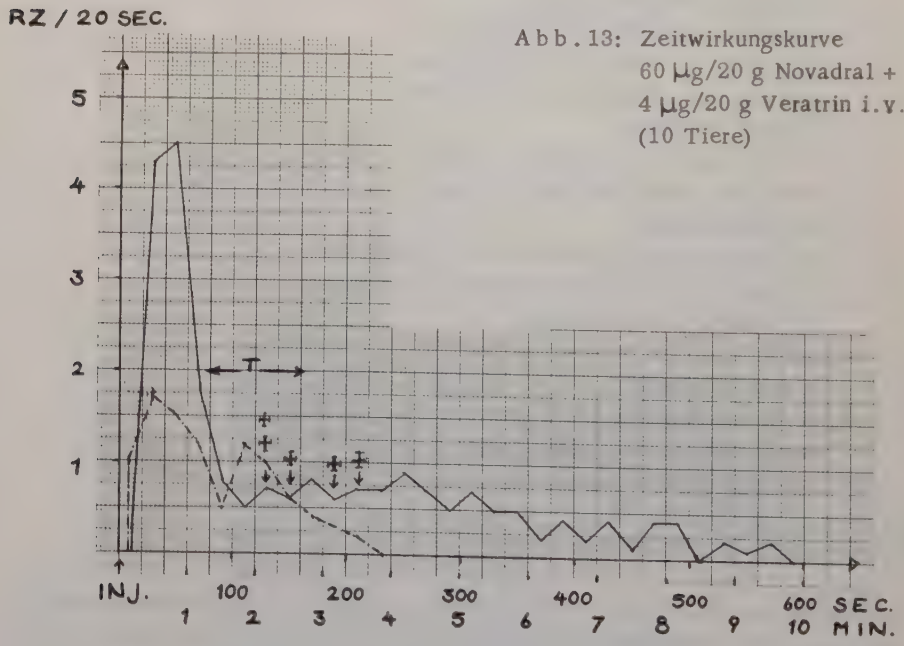


Abb. 13: Zeitwirkungskurve 60 µg/20 g Novadral + 4 µg/20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)

60 µg / 20 g Novadral + 4 µg / 20 g Veratrin: _____

4 µg / 20 g Veratrin: -.-.-.-.-.-

Aus Tabelle 15 und Abbildung 13 geht hervor, daß durch 60 µg / 20 g Novadral bei den überlebenden Tieren die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert wird. Schließt man die im Versuch verendeten Tiere aus, ergibt die statistische Berechnung eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 98 % ($2\alpha < 0,02$) für eine fördernde Wirkung auf die RZ-Summe und die Wirkdauer.

Tab. Nr.16: Zusammenstellung der Einflußfaktoren der untersuchten Novadral-Dosierungen:

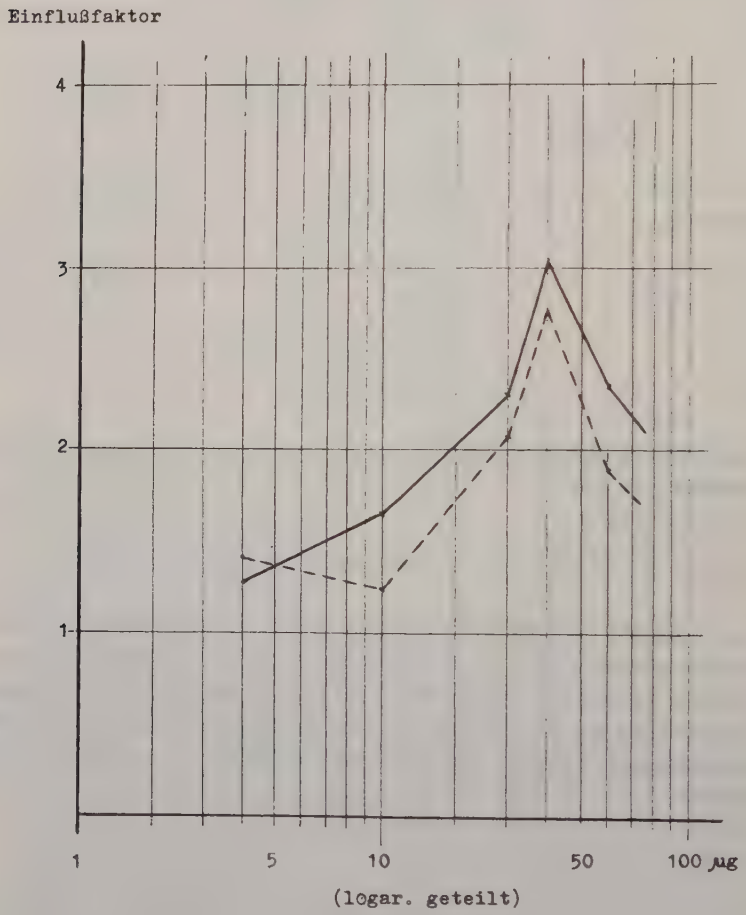
Novadral in Mikrogramm	Einflußfaktor für RZ-Summe	Einflußfaktor für Wirkdauer
4,0	1,29	1,141
10,0	1,663	1,231
30,0	2,313	2,069 (1,86)[1]
40,0	3,047	2,771
60,0	2,365	1,910

1) Wert in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Mäuse errechnet.

Aus Tabelle Nr. 16 ergibt sich die Dosenwirkungskurve Abb. Nr. 26:

Der steile Anstieg nach zunächst flachem Verlauf zeigt Ähnlichkeit mit der Dosenwirkungskurve (Abb. Nr. 8) des Noradrenalins. Bemerkenswert ist der nahezu parallele Verlauf der Kurvenanteile für die RZ-Summe und für die Wirkdauer. Die Erhöhung der RZ-Summe entsteht, wie die Zeitwirkungskurven zeigen, etwa gleichermaßen durch verlängerte Wirkungsdauer und vermehrte RZ in der Zeiteinheit.

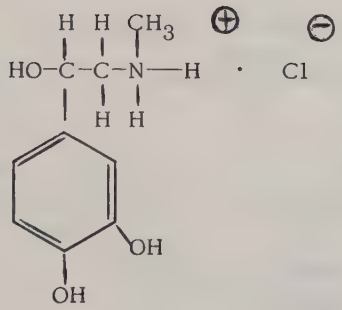
Abb. 14: Dosenwirkungskurve Novadral (siehe Tab. 16)



RZ-Summe: _____

Wirkdauer: -.-.-.-.-.

C. Adrenalin



Die Versuche wurden mit drei Adrenalindosierungen ausgeführt:

a) 0,25 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)

b) 0,5 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)

c) 1 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere).

Mit 2 und 3 µg / 20 g Adrenalin wurden einige Vorversuche gemacht, wegen zu hoher Toxizität dieser Dosierungen jedoch keine weiteren Untersuchungen angestellt.

a) 0,25 Mikrogramm / 20 g Adrenalin

Verhalten der Tiere nach 0,25 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	(+)
2.	Motorische Unruhe	+
3.	Sträuben des Fells	+
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	(+)
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	+
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

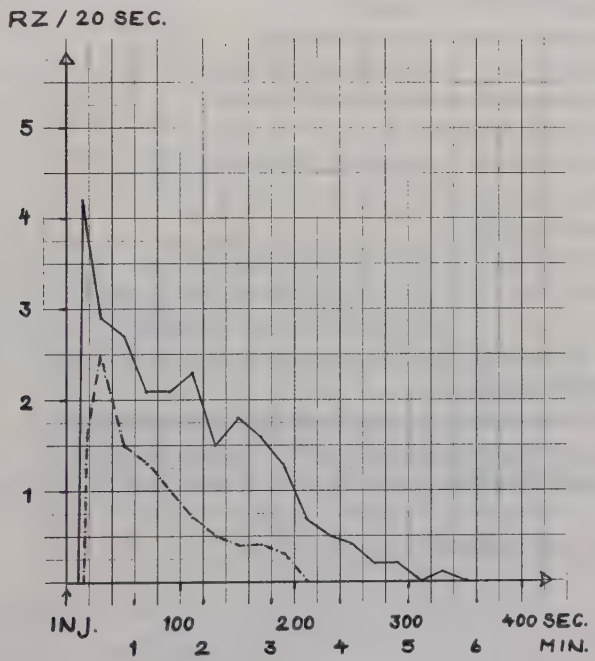
Abstufung der Intensität: -; (+(; +; ++; +++

Tab. Nr. 17: RZ,- Wirkdauer, Latenzzeit nach 0,25 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
0,25 µg/20 g Adrenalin + 4 µg/20 g Veratrin	245	230		9,4
4 µg/20 g Veratrin (1 Tier reagierte nicht mit RZ)	102	122	(136)	(15,7)
Einflußfaktor	2,40	1,89	(1,7)	(0,59)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,01	< 0,01		< 0,05

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere errechnet.

Abb. 15: Zeitwirkungskurve 0,25 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



0,25 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin: _____

4 µg / 20 g Veratrin: _.-.-.-.-.

Aus Tabelle 17 und Abbildung 15 geht hervor, daß durch 0,25 µg / 20 g Adrenalin die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert wird. Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 99 % ($2\alpha < 0,01$) für eine steigernde Wirkung auf die RZ-Summe und die Wirkdauer.

b) 0,5 Mikrogramm / 20 g Adrenalin

Verhalten der Tiere nach 0,5 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

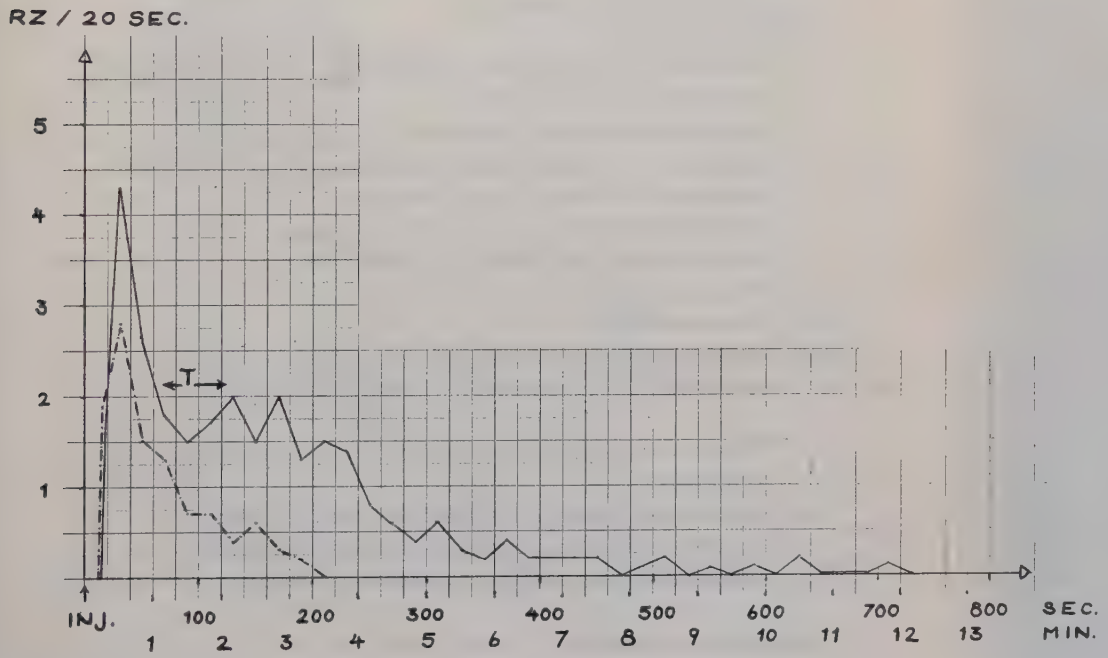
1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	+
2.	Motorische Unruhe	(+)
3.	Sträuben des Fells	+
4.	Exophthalmus	(+)
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	(+)
8.	Unkooridnierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	+
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	(+)
12.	Klonische Krämpfe	(+)
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	++
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	(+)
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehenden unregelmäßge Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s.Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	(+)

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 18: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 0,5 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
0,5 µg/20 g Adrenalin + 4 µg/20 g Veratrin	282	356	18,2
4 µg/20 g Veratrin	104	148	16,2
Einflußfaktor	2,71	2,41	1,13
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,01	< 0,01	> 0,1

Abb. 16: 0,5 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)



0,5 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: —.—.—.—.—

Aus Tabelle 18 und Abbildung 16 geht hervor, daß durch 0,5 µg / 20 g Adrenalin die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert wird. Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 99 % ($2\alpha < 0,01$) für eine steigernde Wirkung auf die RZ-Summe und die Wirkdauer.

c) 1,0 Mikrogramm / 20 g Adrenalin

Verhalten der Tiere nach 1,0 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	++
2.	Motorische Unruhe	-
3.	Sträuben des Fells	++
4.	Exophthalmus	+
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	(+)
8.	Unkoordinierte Bewegungen	(+)
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	++
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	+
12.	Klonische Krämpfe	+
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	++
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	+
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	+

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 19: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 1 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
1 µg/20 g Adrenalin + 4 µg/20 g Veratrin	325	260	13,0
4 µg/20 g Veratrin	156	170	10,9
Einflußfaktor	2,083	1,529	1,19
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,01	< 0,01	> 0,1

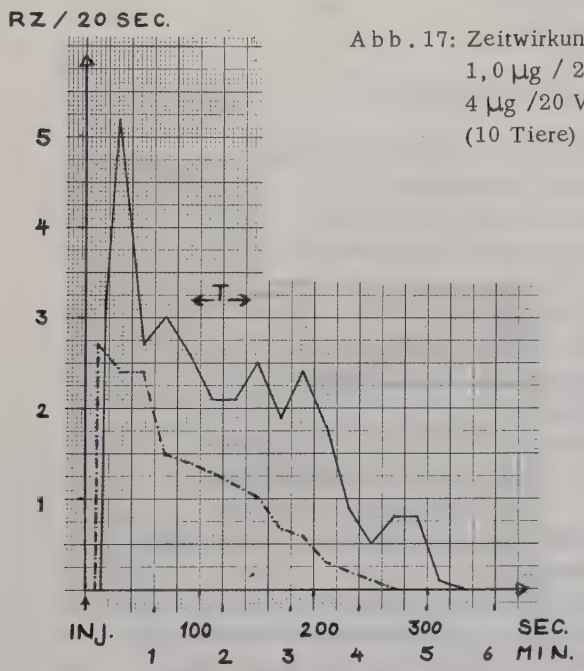


Abb. 17: Zeitwirkunskurve
1,0 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg /20 Veratrin i.v.
(10 Tiere)

1 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————
4 µg / 20 g Veratrin: -·-·-·-·-·
T = Toxizitätsmaximum

Aus Tabelle 19 und Abbildung 17 geht hervor, daß durch 1,0 µg / 20 g Adrenalin die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert wird. Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 99 % ($2\alpha < 0,01$) für eine steigende Wirkung auf die RZ-Summe und die Wirkdauer.

d) 2,0 Mikrogramm /20 g Adrenalin

Verhalten der Tiere nach 2,0 µg / 20 g Adrenalin + 4 / 20 g Veratrin i.V.:

1. Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	++
2. Motorische Unruhe	-
3. Sträuben des Fells	+++
4. Exophthalmus	+
5. Vermehrte Speichelsekretion	+
6. Zittern	-
7. Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	(+)
8. Unkoordinierte Bewegungen	+
9. Ataktisch taumeliges Umherlaufen	(+)
10. Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	+++
11. Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	++
12. Klonische Krämpfe	++
13. Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	> 30
14. Ermattung nach Ende der RZ-Periode	+++
15. Schreckhaftigkeit	-
16. RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	+
17. RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	(+)
18. RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19. Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	++

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Mit dieser bei mehr als 30 % der Tiere sehr schnell tödlich wirkenden Adrenalindosis wurden keine weiteren Versuche angestellt.

e) 3,0 Mikrogramm / 20 g Adrenalin

Verhalten der Tiere nach 3,0 µg / 20 g Adrenalin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1. Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	+++
2. Motorische Unruhe	-
3. Sträuben des Fells	+++
4. Exophthalmus	++
5. Vermehrte Speichelsekretion	+
6. Zittern	(+)
7. Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	-
8. Unkoordinierte Bewegungen	++
9. Ataktisch taumeliges Umherlaufen	(+)
10. Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	+++
11. Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	+++
12. Klonische Krämpfe	+++
13. Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	~ 100
14. Ermattung nach Ende der RZ-Periode	+++
15. Schreckhaftigkeit	-
16. RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	E
17. RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	-
18. RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	(+)
19. Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	E

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

E = Vorzeitiger Tod der Versuchstiere verhinderte Beurteilung

Mit dieser bei allen Tieren tödlich wirkenden Adrenalindosierung wurden keine weiteren Versuche angestellt.

Tab. Nr.20: Zusammenstellung der Einflußfaktoren der untersuchten Adrenalin-Dosierungen:

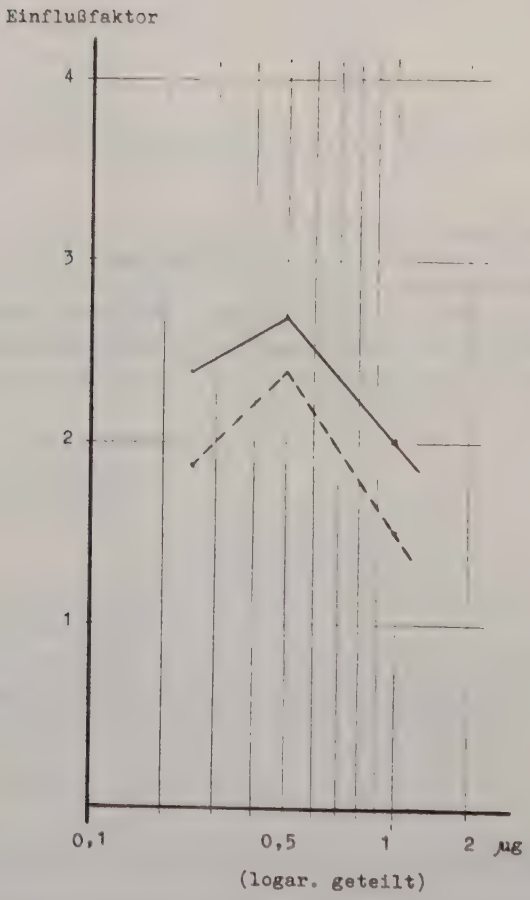
Adrenalin in Mikrogramm	Einflußfaktor für RZ-Summe	Einflußfaktor für Wirkdauer
0,25	2,402	1,885 (1,7)
0,5	2,712	2,405
1,0	2,083	1,529

Wert in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Mäuse errechnet.

Aus Tabelle Nr.20 ergibt sich die Dosenwirkungskurve Abb. Nr. 18:

Bei den gewählten Adrenalindosen zeigt sich ein Wirkungsmaximum bei 0,5 µg / 20 g. Höhere Dosen - 1 µg und darüber - vermindern durch allgemein toxische Schädigung den steigernden Effekt auf RZ-Summe und Wirkungsdauer oder setzen den RZ durch den frühen Tod der Versuchstiere vorzeitig ein Ende.

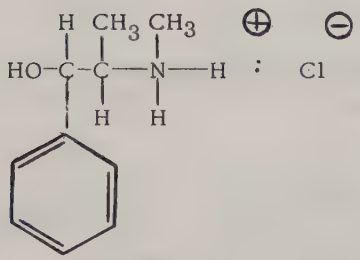
Abb. 18: Dosenwirkungskurve Adrenalin (siehe Tab.20)



RZ-Summe: _____

Wirkdauer: _._._._._.

D. Ephedrin



Die Versuche wurden mit sechs Ephedrindosierungen ausgeführt:

a) 250 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere

b) 500 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

c) 750 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

d) 750 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

e) 900 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

f) 1 000 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere).

Nach Vorversuchen mit 2 000 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin wurden wegen zu starker Toxizität keine weiteren Untersuchungen mehr angestellt.

a) 250 Mikrogramm / 20 g Ephedrin

Verhalten der Tiere nach 250 µg / 20 g Ephedrin
+ 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	+
3.	Sträuben des Fells	(+)
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	-
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

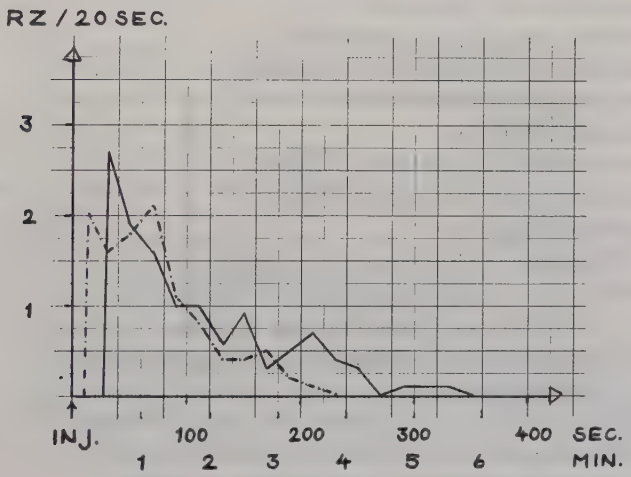
Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 21: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 250 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
250 µg/20 g Ephedrin + 4 µg/20 g Veratrin	122	176	(196)	(28,0)
(1 Tier reagierte nicht mit RZ)				
4 µg/20 g Veratrin	110	130	(163)	(11,1)
(2 Tiere reagieren nicht mit RZ)				
Einflußfaktor	1,109	1,354	(1,203)	(2,52)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	> 0,1		< 0,1

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere berechnet.

Abb. 19: Zeitwirkungskurve 250 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



250 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————
4 µg / 20 g Veratrin: –.–.–.–.–.

Tabelle 21 und Abbildung 19 zeigt, daß durch 250 µg / 20 g Ephedrin die RZ-Summe etwas erhöht und die Wirkdauer geringfügig verlängert wird. Die geforderte Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von 90 % ($2\alpha \leqq 0{,}1$) für eine Beeinflussung wird in der statistischen Berechnung nicht erreicht. Deutlich war dagegen die Verlängerung der Latenzzeit nach 250 µg / 20 g Ephedrin (s. Tabelle 21 und Abb. 19). Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 90% ($2\alpha < 0{,}1$) für eine verlängernde Wirkung.

b) 500 Mikrogramm / 20 g Ephedrin

Verhalten der Tiere nach 500 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

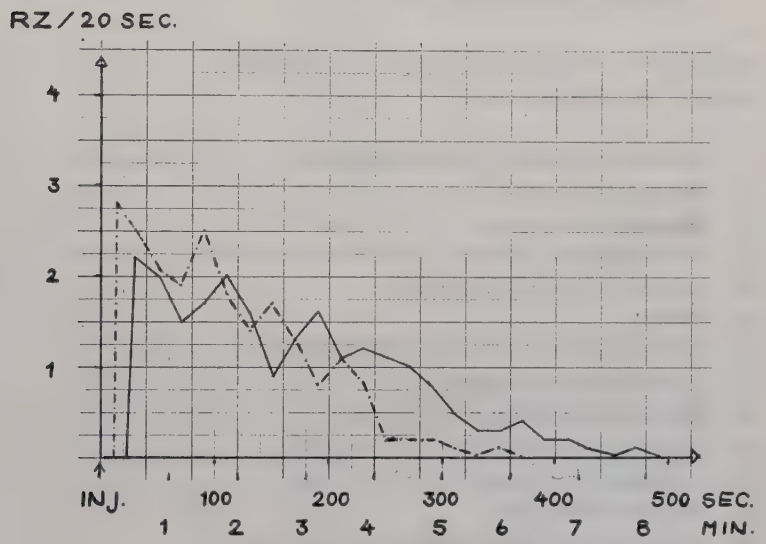
1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	+
3.	Sträuben des Fells	+
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	(+)
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 22: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 500 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
500 µg/20 g Ephedrin + 4 µg/20 g Veratrin	221	312	31,9
4 µg/20 g Veratrin	212	216	14,9
Einflußfaktor	1,042	1,444	2,15
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	< 0,1	< 0,02

Abb. 20: Zeitwirkungskurve 500 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



500 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: —·—·—·—·

Aus Tabelle 22 und Abbildung 20 geht hervor, daß durch 500 µg / 20 g Ephedrin die Wirkdauer und die Latenzzeit verlängert werden. Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 90 % ($2\alpha < 0,1$) für eine steigende Wirkung auf die Wirkdauer und von mehr als 98 % ($2\alpha < 0,02$) für eine verlängernde Wirkung auf die Latenzzeit. Dagegen wurde die RZ-Summe kaum beeinflußt.

c) . d) 750 Mikrogramm / 20 g Ephedrin

Mit der Dosis von 750 µg / 20 g Ephedrin wurden zwei Versuchsserien von je 10 Tieren ausgeführt. Die Tabellen 23, 24 und die aus ihnen hervorgehenden Zeitwirkungskurven (Abbildung 21 und 22) sind gegenübergestellt.

Ihre weitgehende Übereinstimmung zeigt, daß bei der vorliegenden Versuchsanordnung 10 Tiere in jeder Versuchsserie ausreichen, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten. Diese Zahl reicht auch für die statistische Berechnung aus.

Verhalten der Tiere nach 750 µg / 20 g Ephedrin
+ 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	++
3.	Sträuben des Fells	+
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	++
6.	Zittern	+
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	(+)
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	+

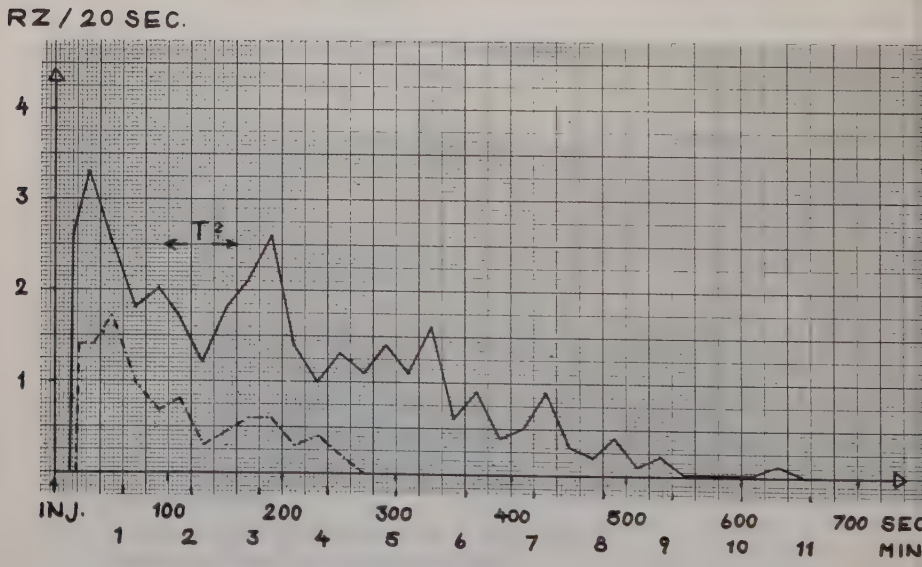
16. RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode -
17. RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen +
18. RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17)) -
19. Schwanznekrosen einige Tage dach dem Versuch (+)

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 23: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 750 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
750 µg/20 g Ephedrin + 4 µg/20 g Veratrin	351	392	13,7
4 µg/20 g Veratrin	97	148	26,5
Einflußfaktor	3,619	2,649	0,52
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,01	< 0,01	> 0,1

Abb. 21: Zeitwirkungskurve 750 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere) - siehe Tabelle Nr. 23 -



750 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: _____.
4 µg / 20 g Veratrin: -.-.-.-.-.
T? = fragliches Toxizitätsmaximum

Tab. Nr. 24: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 750 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.	durchschnittliche Latenzzeit in sec.
750 µg/20 g Ephedrin + 4 µg/20 g Veratrin	449	546	11,9
4 µg/20 g Veratrin	119	168	17,5
Einflußfaktor	3,773	3,25	0,68
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,01	< 0,01	> 0,1

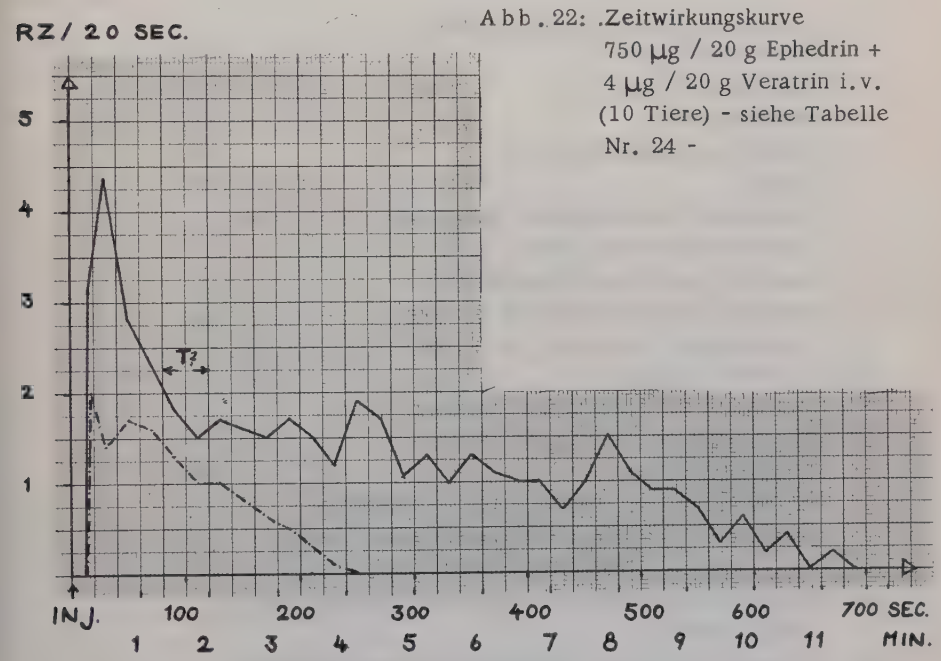


Abb. 22: .Zeitwirkungskurve 750 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere) - siehe Tabelle Nr. 24 -

750 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: -.-.-.-.-.-

T? = fragliches Toxizitätsmaximum

Aus den Tabellen 23 und 24 sowie den Abbildungen 21 und 22 geht hervor, daß durch 750 µg / 20 g Ephedrin die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert wird. Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 99 % ($2\alpha < 0,01$) für eine steigernde Wirkung auf die RZ-Summe und die Wirkdauer.

Die Latenzzeit dagegen war nach dieser Dosis im Gegensatz zu den Befunden nach 250 und 500 µg / 20 g Ephedrin etwas verkürzt. Statistisch wird eine Vertrauenswahrscheinlichkeit von 90 % nicht erreicht.

e) 900 Mikrogramm / 20 g Ephedrin

Verhalten der Tiere nach 900 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	++
3.	Sträuben des Fells	++
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	++
6.	Zittern	+
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	-
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	+
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	++
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	(+)
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	(+)

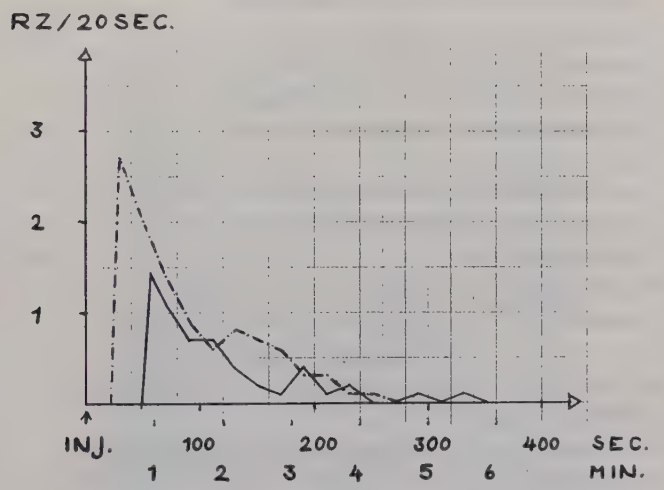
Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr.25: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 900 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
900 µg/20 g Ephedrin + 4 µg/20 g Veratrin (2 Tiere reagierten nicht mit RZ)	55	158	(198)	(66,5)
4 µg/20 g Veratrin	105	148		22,0
Einflußfaktor	0,524	1,068	(1,338)	(3,02)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	> 0,1		< 0,05

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere berechnet.

Abb. 23: Zeitwirkungskurve 900 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



900 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: —.—.—.—.—

Aus Tabelle 25 und Abbildung 23 geht hervor, daß durch 900 µg / 20 g Ephedrin die Latenzzeit verlängert wird. Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 95 % ($2\alpha < 0,05$) für eine verlängernde Wirkung auf die Latenzzeit. Die Wirkdauer wurde durch 900 µg / 20 g Ephedrin kaum beeinflußt, die RZ-Summe dagegen erniedrigt. Die geforderte Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von 90 % ($2\alpha \leq 0,1$) für eine Beeinflussung wird in der statistischen Berechnung jedoch nicht erreicht.

f) 1 000 Mikrogramm / 20 g Ephedrin

Verhalten der Tiere nach 1 000 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	+
3.	Sträuben des Fells	++
4.	Exophthalmus	(+)
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	++
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	++
8.	Unkoordinierte Bewegungen	(+)
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	-
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	+
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	(+)
12.	Klonische Krämpfe	(+)
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	++
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	+
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	(+)

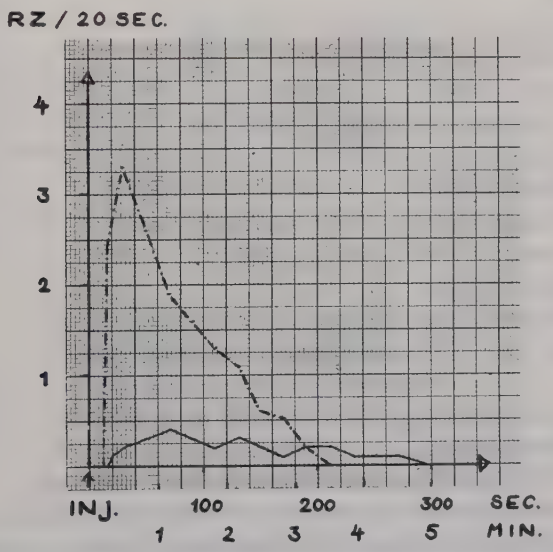
Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 26: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 1 000 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
1 000 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (7 Tiere reagierten nicht mit RZ)	28	62	(207)	(40,8)
4 µg / 20 g Veratrin	155	166		12,5
Einflußfaktor	0,181	0,374	(1,247)	(3,3)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,01	< 0,05		--

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere errechnet.

Abb. 24: Zeitwirkungskurve 1 000 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



1 000 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: —.—.—.—.—

Aus Tabelle 26 und Abbildung 24 geht hervor, daß durch 1 000 µg / 20 g Ephedrin die RZ-Summe erniedrigt und die Wirkdauer verkürzt wird. Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 99 % ($2\alpha < 0,01$) für eine erniedrigende Wirkung auf die RZ-Summe und von mehr als 95 % ($2\alpha < 0,05$) für eine verkürzende Wirkung auf die Wirkdauer. Schließt man jedoch die nicht mit RZ reagierenden Tiere aus, ergibt sich für die drei verbleibenden Tiere eine durchschnittliche Wirkdauer von 207 sec., d.h. sie ist länger als bei den Vergleichstieren ohne Ephedrin.

g) 2 000 Mikrogramm / 20 g Ephedrin

Verhalten der Tiere nach 2 000 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	(+)
3.	Sträuben des Fells	++
4.	Exophthalmus	(+)
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	++
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	++
8.	Unkoordinierte Bewegungen	+
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	(+)
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	(+)
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	++
12.	Klonische Krämpfe	++
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	> 50
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	++
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	++
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	-
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	(+)
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	E

Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

E = vorzeitiger Tod der Versuchstiere verhinderte Beurteilung

Mit dieser bei mehr als 50 % der Tiere sehr schnell tödlich wirkenden Ephedrindosierung wurden keine weiteren Versuche angestellt.

Tab. Nr. 27: Zusammenstellung der Einflußfaktoren der untersuchten Ephedrin-Dosierungen:

Ephedrin in Mikrogramm	Einflußfaktor für RZ-Summe	Einflußfaktor für Wirkdauer
250	1,109	1,354 (1,203)
500	1,042	1,444
750	3,773	3,25
750	3,619	2,649
900	0,524	1,063 (1,338)
1 000	0,181	0,374 (1,247)

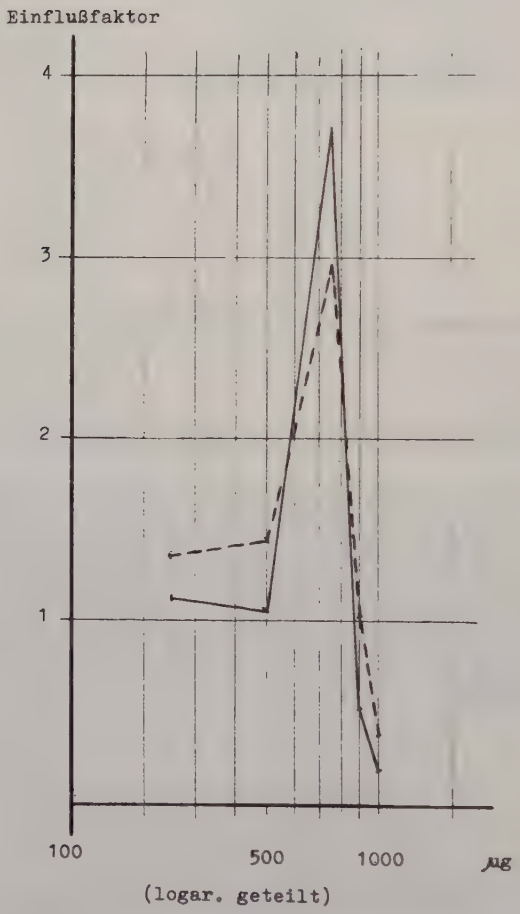
Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere errechnet.

Aus Tabelle 27 ergibt sich die Dosenwirkungskurve Abb. 25:

Nach steilem Anstieg und dem Maximum der RZ-Summenerhöhung und der Wirkdauerverlängerung bei 750 µg / 20 g Ephedrin fällt die Kurve ebenso steil wieder ab. Bei 1 000 µg / 20 g Ephedrin besteht eine deutliche Erniedrigung der RZ-Summe und Verkürzung [1] der Wirkdauer. Auffallend ist die vom Kurvenverlauf kaum abweichende Lage der Werte bei 900 µg / 20 g Ephedrin. Die Vermutung, daß die RZ-Summe durch 900 µg / 20 g Ephedrin erniedrigt wird, wird hierdurch gestützt.

1) Bei den wenigen mit RZ reagierenden Tieren nach 1 000 µg / 20 g Ephedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. ist die durchschnittliche Wirkdauer geringfügig länger als bei den Vergleichstieren ohne Ephedrin.

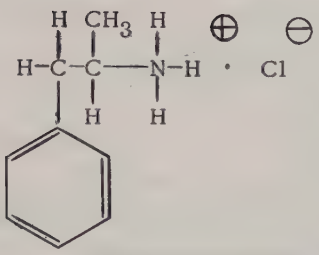
Abb. 25: Dosenwirkungskurve Ephedrin (siehe Tab. 27)



RZ-Summe: ————————

Wirkdauer: —.—.—.—.—.

E. Benzedrin



Die Versuche wurden mit fünf Benzedrindosierungen ausgeführt:

a) 10 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Paralleversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

b) 18 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

c) 25 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

d) 36 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)

e) 50 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere), dazu Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere).

a) 10 Mikrogramm / 20 g Benzedrin

Verhalten der Tiere nach 10 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	+
3.	Sträuben des Fells	(+)
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	(+)
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	+
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	+
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

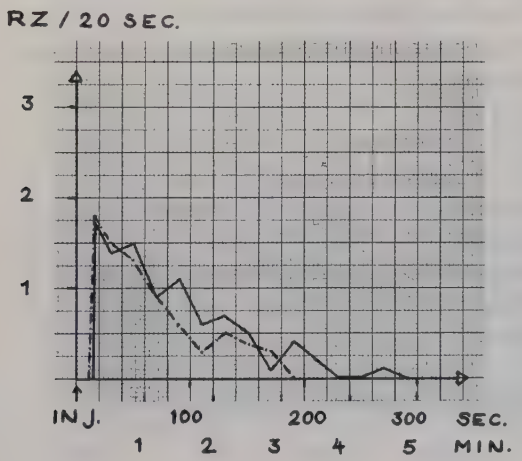
Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 28: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 10 µg / 20 g Benz4drin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
10 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin (2 Tiere reagierten nicht mit RZ)	92	112	(140)	(14,6)
4 µg / 20 g Veratrin (1 Tier reagierte nicht mit RZ)	76	116	(129)	(15,1)
Einflußfaktor	1,211	0,966	(1,087)	(0,97)
2α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	> 0,1		> 0,1

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere errechnet.

Abb. 26: Zeitwirkungskurve 10 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



10 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————
4 µg / 20 g Veratrin: —.—.—.—.—

Aus Tabelle 28 und Abbildung 26 geht hervor, daß durch 10 µg / 20 g Benzedrin die RZ-Summe, die Wirkdauer und die Latenzzeit nicht wesentlich verändert werden. Statistisch ist eine Beeinflussung nicht nachzuweisen.

b) 18 Mikrogramm / 20 g Benzedrin

Verhalten der Tiere nach 18 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	++
3.	Sträuben des Fells	(+)
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	-
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	+
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	+
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	+
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

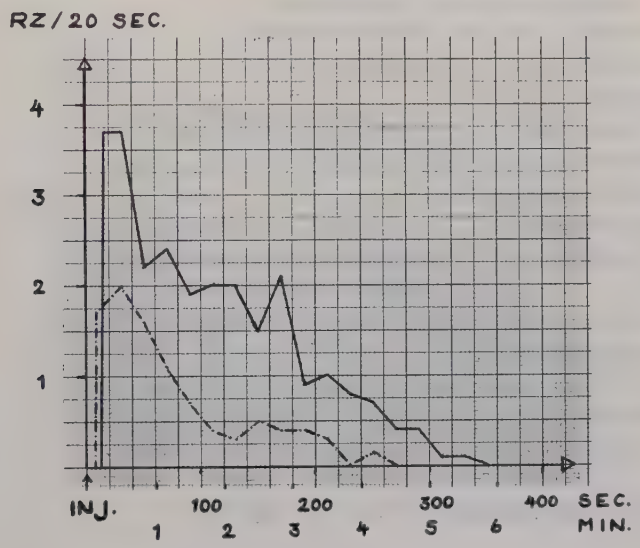
Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 29: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 18 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
18 µg/20 g Benzedrin + 4 µg/20 g Veratrin	259	218		16,1
4 µg/20 g Veratrin (1 Tier reagierte nicht mit RZ)	96	102	(113)	13,8
Einflußfaktor	2,698	2,137	(1,929)	(1,17)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,02	< 0,01		> 0,1

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere errechnet.

Abb. 27: Zeitwirkungskurve 18 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



18 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: —.—.—.—.—

Aus Tabelle 29 und Abbildung 27 geht hervor, daß durch 18 µg / 20 g Benzedrin die RZ-Summe erhöht und die Wirkdauer verlängert wird. Die statistische Berechnung ergibt eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 98 % ($2\alpha < 0,02$) für eine steigernde Wirkung auf die RZ-Summe und von mehr als 99 % ($2\alpha < 0,01$) für eine verlängernde Wirkung auf die Wirkdauer.

c) 25 Mikrogramm / 20 g Benzedrin

Verhalten der Tiere nach 25 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	+++
3.	Sträuben des Fells	(+)
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	+
6.	Zittern	(+)
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	+
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	+
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	++
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

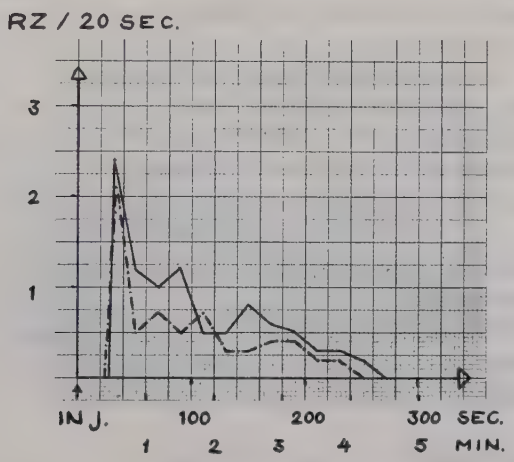
Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 30: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 25 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
25 µg/20 g Benzedrin + 4 µg/20 g Veratrin (1 Tier reagierte nicht mit RZ)	95	154	(171)	(29,2)
4 µg/20 g Veratrin (3 Tiere reagierten nicht mit RZ)	63	104	(149)	(28,57)
Einflußfaktor	1,508	1,481	(1,151)	(1,02)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	> 0,1		> 0,1

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere errechnet.

Abb. 28: Zeitwirkungskurve 25 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



25 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: —·—·—·—·—

Wie aus Tabelle 30 und Abbildung 28 ersehen werden kann, bewirken 25 µg / 20 g Benzedrin eine mäßige Erhöhung der RZ-Summe und geringe Verlängerung der Wirkdauer. Die geforderte Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von 90 % ($2\alpha \leqq 0,1$) für eine Beeinflussung wird in der statistischen Berechnung jedoch nicht erreicht.

d) 36 Mikrogramm / 20 g Benzedrin

Verhalten der Tiere nach 36 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	++
3.	Sträuben des Fells	(+)
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	(+)
6.	Zittern	(+)
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+
8.	Unkoordinierte Bewegungen	+
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	+
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	++
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	+
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	-
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

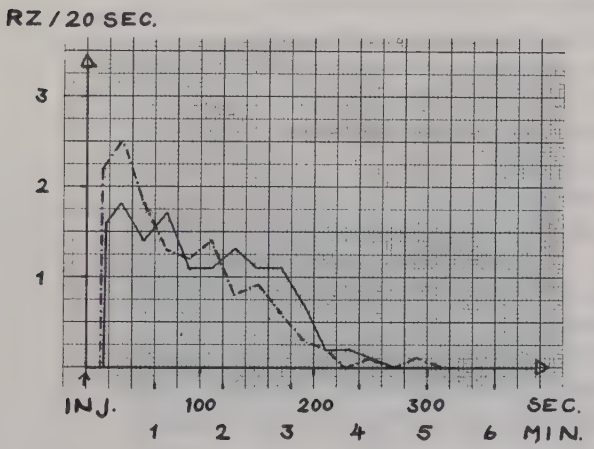
Abstufung der Intensität: -; (+); +; ++; +++

Tab. Nr. 31: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 36 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
36 µg/20 g Benzedrin + 4 µg/20 g Veratrin (1 Tier reagierte nicht mit RZ)	134	178	(198)	(29,8)
4 µg/20 g Veratrin	134	188		16,1
Einflußfaktor	1,0	0,947	(1,052)	(1,85)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	> 0,1	> 0,1		> 0,1

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere errechnet.

Abb. 29: Zeitwirkungskurve 36 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



36 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————

4 µg / 20 g Veratrin: -.-.-.-.-

Aus Tabelle 31 und Abbildung 29 geht hervor, daß durch 36 µg / 20 g Benzedrin RZ-Summe und Wirkdauer nicht verändert wurden. Statistisch ist eine Beeinflussung ebenfalls nicht nachzuweisen. Dieses Ergebnis - das zunächst nicht zu erwarten ist - paßt sehr gut in den Verlauf der Dosenwirkungskurve des Benzedrins (Abb. 31).

e) 50 Mikrogramm / 20 g Benzedrin

Verhalten der Tiere nach 50 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v.:

1.	Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-
2.	Motorische Unruhe	+
3.	Sträuben des Fells	+
4.	Exophthalmus	-
5.	Vermehrte Speichelsekretion	(+)
6.	Zittern	(+)
7.	Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	++
8.	Unkoordinierte Bewegungen	++
9.	Ataktisch taumeliges Umherlaufen	++
10.	Bauchlage im Verlauf der RZ-Periode	-
11.	Seitenlage im Verlauf der RZ-Periode	-
12.	Klonische Krämpfe	-
13.	Tod im akuten Lungenödem (in % der Tiere)	0
14.	Ermattung nach Ende der RZ-Periode	-
15.	Schreckhaftigkeit	++
16.	RZ-Minimum (in Tabellen und Zeitwirkungskurven als T = Toxizitätsmaximum bezeichnet) im Verlauf der RZ-Periode	-
17.	RZ in der Regel ohne vorausgehende unregelmäßige Atembewegungen	-
18.	RZ in der Regel mit vorausgehenden unregelmäßigen Atembewegungen (s. Dissertation Euchenhofer (17))	(+)
19.	Schwanznekrosen einige Tage nach dem Versuch	-

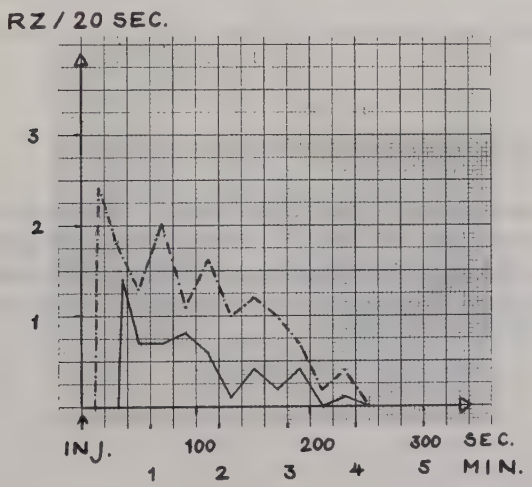
Abstufung der Intensität: -; (+); +; +; +++

Tab. Nr. 32: RZ, Wirkdauer, Latenzzeit nach 50 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. und Parallelversuch mit 4 µg / 20 g Veratrin i.v.

i.v. Dosis	RZ-Summe	durchschnittliche Wirkdauer in sec.		durchschnittliche Latenzzeit in sec.
50 µg/20 g Benzedrin + 4 µg/20 g Veratrin (1 Tier reagierte nicht mit RZ)	54	144	(160)	(39,7)
4 µg/20 g Veratrin (1 Tier reagierte nicht mit RZ)	147	192	(213)	(10,2)
Einflußfaktor	0,367	0,75	(0,751)	(3,89)
2 α (Berechnung nach Wilcoxon)	< 0,02	< 0,1		< 0,02

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere errechnet.

Abb. 30: Zeitwirkungskurve 50 µg / 20 g Benzendrin + 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)



50 µg / 20 g Benzedrin + 4 µg / 20 g Veratrin: ————
4 µg / 20 g Veratrin: —·—·—·—·—

Aus Tabelle 32 und Abbildung 30 geht hervor, daß durch 50 µg / 20 g Benzedrin die RZ-Summe erheblich erniedrigt, die Wirkdauer jedoch nur geringfügig verkürzt wurde. Sehr deutlich ist die Verlängerung der Latenzzeit. Bei der statistischen Berechnung ergibt sich eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 98 % ($2\alpha < 0,02$) für eine erniedrigende Wirkung auf die RZ-Summe, eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 90 % ($2\alpha < 0,1$) für eine verkürzende Wirkung auf die Wirkdauer und eine Vertrauens-Wahrscheinlichkeit von mehr als 98 % ($2\alpha < 0,02$) für eine verlängernde Wirkung auf die Latenzzeit.

Tab. Nr. 33: Zusammenstellung der Einflußfaktoren der untersuchten Benzedrin-Dosierungen:

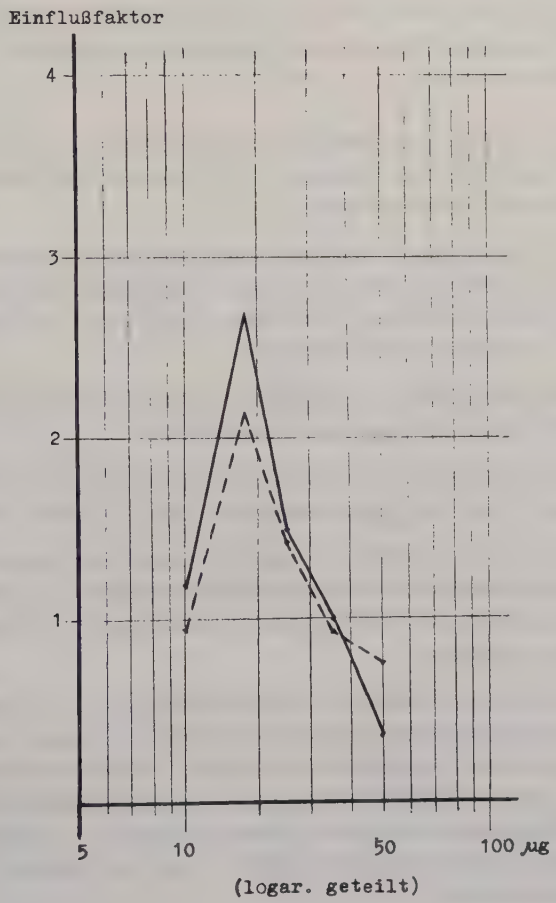
Benzedrin in Mirkogramm	Einflußfaktor für RZ-Summe	Einflußfaktor für Wirkdauer
10,0	1,211	0,966 (1,087)
18,0	2,698	2,137 (1,929)
25,0	1,508	1,481 (1,151)
36,0	1,0	0,947 (1,052)
50,0	0,367	0,75 (0,751)

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Mäuse errechnet.

Aus Tabelle 31 ergibt sich die Dosenwirkungskurve Abb. 31:

Benzedrin wirkt nur in einem schmalen Dosenbereich auf das RZ verstärkend. Der steile Abfall der Kurve bei höheren - noch nicht schwer toxischen - Dosen ist so ausgeprägt, daß er als charakteristisches Zeichen der Benzedrinwirkung angesehen werden kann. (Die sich daran anknüpfenden Fragen werden später diskutiert.)

Abb. 31: Dosenwirkungskurve Benzedrin (siehe Tab. 33)



RZ-Summe: ————————

Wirkdauer: —·—·—·—·—

Nach der Einzeldarstellung der Versuchsserien seien noch einmal die allgemeinen Beobachtungen während aller Versuche in Tabelle 34 und alle Werte für RZ-Summe, Wirkdauer und Einflußfaktor in Tabelle 35 zusammengestellt.

Die Dosenwirkungskurven sind in Abb. 58 gegenübergestellt. Daraus lassen sich die grundsätzlich gleichen Wirkungen der Sympathikomimetika auf das RZ und ihre Modifikationen ablesen:

1. In geeigneter Dosierung bewirken Noradrenalin, Novadral, Adrenalin, Ephedrin und Benzedrin eine Erhöhung der RZ-Summe und Verlängerung der Wirkdauer auf mehr als das Doppelte.

2. Die Erhöhung der RZ-Summe und die Verlängerung der Wirkdauer laufen parallel. Dabei ist der Einflußfaktor für die RZ-Summe in der Regel etwas größer als der für die Wirkdauer. Ausnahmen von dieser Regel treten bei Noradrenalin, Ephedrin und Benzedrin auf.

3. Das Verstärkungsmaximum bei Noradrenalin, Novadral und Adrenalin liegt schon im Bereich zum Teil tödlich wirkender Dosen.

4. Noradrenalin und Novadral weisen vor ihrem Verstärkungsmaximum einen breiten Bereich relativ langsamen Anwachsens der RZ-Summe auf.

5. Nach einem Maximum der RZ-Summenerhöhung und der Wirkdauerverlängerung wirken noch höhere - aber noch nicht schwer toxische - Dosen von Ephedrin und Benzedrin auf die RZ-Summe erniedrigend, von Benzedrin auf die Wirkdauer verkürzend.

6. Wie schon von anderen beobachtet, fallen nach 4 µg / 20 g Veratrin i.v. gelegentlich auftretende starke Schwankungen der RZ-Summe, der Wirkdauer und der Latenzzeit auf, wobei an den einzelnen Tagen die Abweichung bei allen Mäusen nach derselben Richtung geht. Man kann daran denken, daß die Schwankungen durch unbekannte äußere Einflüsse - z.B. meteorologische- verursacht werden. Die Beantwortung dieser Frage muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Tab. Nr. 34: Zusammenfassung der allgemeinen Beobachtungen während aller Versuche

Pharmakon:	Veratrin in Mikrogramm	Noradrenalin in Mikrogramm						Novadral in Mikrogramm					4 Mikrogramm / 20 g Veratrin i.v.
Dosis pro 20 g Maus	4,0	0,25	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	4	10	30	40	60	ko Ad Mi 0,
1. Zeichen peripherer Gefäßkontraktion	-	(+)	+	++	++	+++	+++	-	-	-	(+)	+	(
2. Motorische Unruhe	+	+	(+)	-	-	-	-	+	+	(+)	-	-	
3. Sträuben d. Fells	(+)	-	(+)	+	+	++	++	-	+	+	++	++	
4. Exophthalmus	-	-	-	-	(+)	+	+	-	-	-	-	(+)	
5. Speichelfluß	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	
6. Zittern	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7. Nachziehen der gestreckten Hinterbeine	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)	-	+	(+)	(+)	(+)	-	
8. Unkoordinierte Bewegungen	-	-	-	(+)	(+)	+	++	-	-	(+)	+	+	
9. Taumelig	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
10. Bauchlage	-	-	-	(+)	+	++	+++	-	(+)	++	++	++	(
11. Seitenlage	-	-	-	(+)	(+)	++	+++	-	-	+	+	++	
12. Klon. Krämpfe	-	-	-	-	(+)	++	+++	-	-	+	++	++	
13. Tod durch akutes Lungenödem (in % der Tiere)	0	0	0	0	0	<10	>50	0	0	~10	~20	~50	
14. Ermattung	(+)	-	-	(+)	+	++	+++	-	(+)	+	+	++	
15. Schreckhaft	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16. RZ-Minimum im Verlauf der RZ-Periode	-	-	-	-	(+)	++	+++	-	-	+	++	++	
17. RZ in der Regel ohne vorausgeh. unregelmäßige Atembewegungen	+	+	+	+	(+)	-	-	+	+	+	+	+	
18. RZ in der Regel mit vorausgeh. unregelmäßigen Atembewegungen	-	-	-	-	-	(+)	+	-	-	-	-	-	
19. Einflußfaktor RZ-Summe	1	0,7	0,9	1,1	1,3	2,1	<2	1,3	1,7	2,3	3,1	2,7	2
20. Einflußfaktor Wirkdauer	1	0,8	0,9	1	1,2	2,4	E	1,1	1,2	2,1	2,8	1,9	1
21. Schwanznekrosen	-	-	-	(+)	+	+	++	-	-	(+)	+	+	

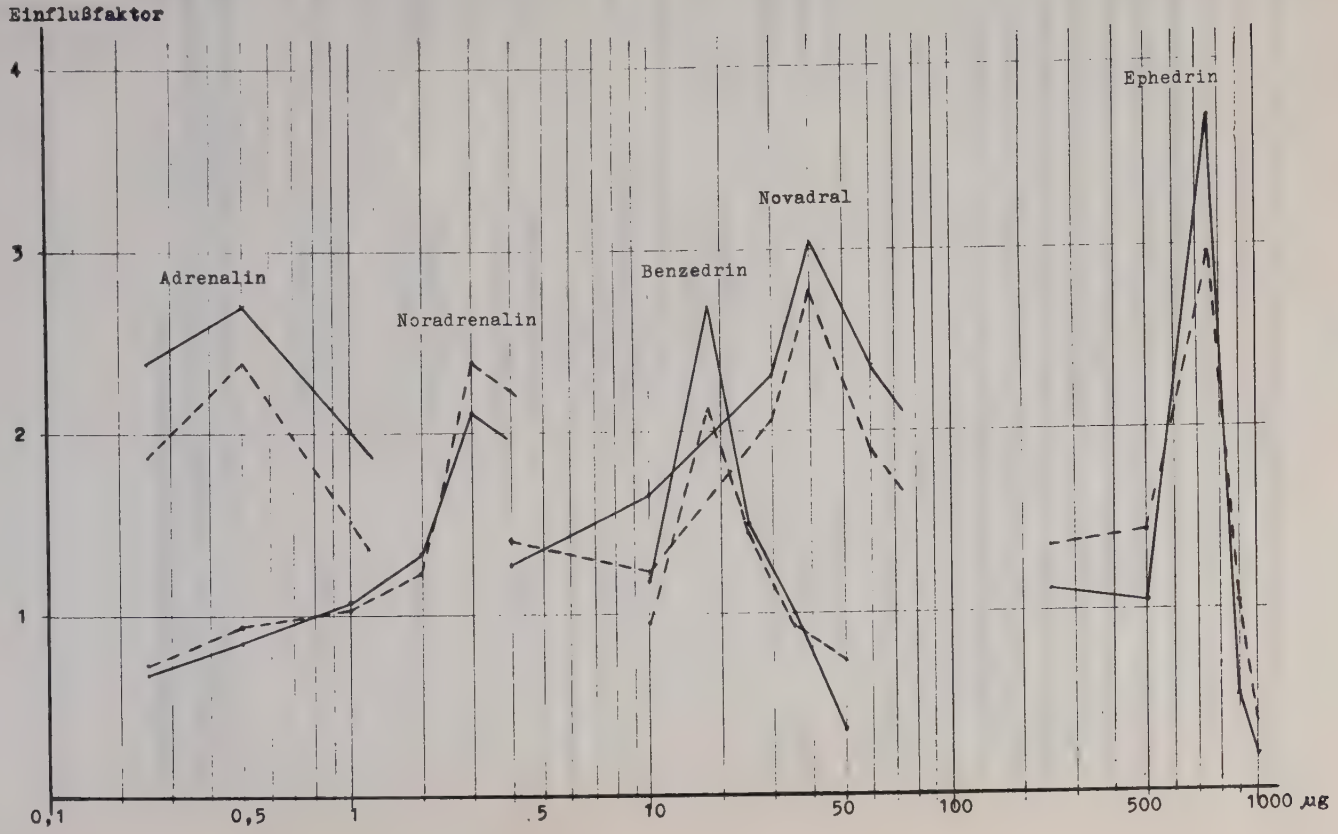
Tab. Nr. 35: Zusammenfassung der RZ-Summe, Wirkdauer, Latenzzeit und Einflußfaktoren aus allen Versuchen

Summe RZ nach 4 µg / 20 g Veratrin i.v. (10 Tiere)	Durchschn. Wirkdauer in sec.	Kombin. Substanz zu 4 µg / 20 g Veratrin	Dosis Sympathikomimet. in Mikrogramm	Summe RZ nach Symp. + 4 µg / 20 g Veratrin (10 Tiere)	Einflußfaktor RZ-Summe	Durchschn. Wirkdauer in sec.	Einflußfaktor Wirkdauer
212	226	Noradrenalin	0,25	146	0,689	188	0,832
222	202		0,50	192	0,864	190	0,949
238	210		1,0	254	1,067	220	1,048
140	182		2,0	187	1,336	225 (281)	1,24 (1,55)
213	154 (171)		3,0	452	2,12	376	2,442 (2,198)
138	170	Novadral	4	178	1,29	194	1,414
249	260		10	414	1,663	320	1,231
99	144 (160)		30	229	2,313	298	2,069 (1,86)
107	140		40	326	3,047	388	2,771
96	156		60	227	2,365	298	1,91
102	122 (136)	Adrenalin	0,25	245	2,402	230	1,885 (1,7)
104	148		0,50	282	2,712	356	2,405
156	170		1,0	325	2,083	320	1,529
110	130 (163)	Ephedrin	250	122	1,109	176 (196)	1,354 (1,203)
212	216		500	221	1,042	312	1,444
119	168		750	449	3,773	546	3,25
97	148		750	351	3,619	392	2,649
105	148		900	55	0,524	158 (198)	1,063 (1,338)
155	166		1000	28	0,181	62 (207)	0,374 (1,247)
76	116 (129)	Benzedrin	10	92	1,211	112 (140)	0,966 (1,087)
96	102 (113)		18	259	2,698	218	2,137 (1,929)
63	104 (149)		25	95	1,508	154 (171)	1,481 (1,151)
134	188		36	134	1,0	178 (198)	0,947 (1,052)
147	192 (213)		50	54	0,367	144 (160)	0,75 (0,751)

Werte in Klammern unter Ausschluß der nicht mit RZ reagierenden Tiere

Abb. 32: Gegenüberstellung der Dosenwirkungskurven der untersuchten Sympathikomimetika (siehe Tab. 35 u. Abb. 15, 26, 33, 57)

RZ-Summe: ———
Wirkdauer: —·—·—



UNTERSUCHUNGEN ÜBER NEBENBEFUNDE

Im Zusammenhang mit den als Nebenbefunden bei einigen Versuchen aufgetretenen akuten Lungenödemen tauchte die Frage auf, ob die chronotrope Herzwirkung der Sympathikomimetika bei gleichzeitiger Gabe von 4 µg / 20 g Veratrin i.v. von entscheidender Bedeutung für die Entstehung der beobachteten akuten Lungenödeme ist. Zu diesem Zweck wurde bei einigen Mäusen vor und nach der Injektion geeigneter Dosen von Adrenalin, Noradrenalin, Novadral, Ephedrin und Benzedrin zusammen mit je 4 µg / 20 g Veratrin i.v. das EKG und die Atmung aufgezeichnet.

Tabelle Nr. 36:

Maus Nr.	Herzfrequenz vor der Injektion	i.v. Injektion von:	Herzfrequenz 1 Minute nach der Injektion
1	4,7/sec.	0,5 µg/20 g Adrenalin + 4 µg/20 g Veratrin	5 /sec.
2	5,2/sec.	3 µg/20 g Noradrenalin + 4 µg/20 g Veratrin	5,6/sec.
3	3,8/sec.	60 µg/20 g Novadral + 4 µg/20 g Veratrin	4,9/sec.
4	5,6/sec.	750 µg/20 g Ephedrin + 4 µg/20 g Veratrin	5,4/sec.
5	3,5/sec.	18 µg/20 g Benzedrin + 4 µg/20 g Veratrin	3,0/sec.

Aus obiger Tabelle Nr. 36 kann man ersehen, daß die Herzfrequenz der Mäuse nur nach 60 µg / 20 g Novadral leicht ansteigt; nach Ephedrin und Benzedrin ist dagegen eine Abnahme zu verzeichnen.

Die Entstehung des toxischen Lungenödems (22) ist daher nicht erklärbar durch Annahme einer stark verkürzten Diastole im Gefolge zu hoher Herzfrequenz, da durch Veratrinzugabe die positiv chronotrope Herzwirkung des Adrenalins, Noradrenalins, Novadrals und Ephedrins - wie es auch Krayer (39) beschreibt - gedämpft wird. Vielmehr scheint für das Lungenödem nach gleichzeitiger Gabe von Veratrin und z.B. Adrenalin eher die Erklärung zuzutreffen, die Riechert (62) in diesem Zusammenhang gegeben hat. Riechert macht neben den haemodynamischen Faktoren die Wirkung des Adrenalins auf die Lungengefäße im Sinne einer Dilatation mitverantwortlich. Diese Dilatation, zusammen mit einem sympathikogenen zentralen Faktor, der die Permeabilität der Lungengefäße erhöht, bewirkt den vermehrten Durchtritt von Blutplasma in die Alveolen. Riechert weist darauf hin, daß von den dem Adrenalin chemisch und pharmakologisch nahestehenden Pharmaka die gleichen toxischen Wirkungen zu erwarten sind.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Ausgehend von der Erklärung des RZ als Folge eines kurzdauernden Bronchospasmus ist es zunächst überraschend, daß durch bestimmte Dosen von Sympathikomimetika, insbesondere von Adrenalin und Ephedrin, deren bronchodilatatorische Wirkung bekannt ist (22), die RZ-auslösende Wirkung des Veratrins verstärkt wird.

Als naheliegende Erklärung könnte man die zentrale Erregung als Ursache für die RZ-Verstärkung ansehen. Dazu paßt allerdings nicht, daß zentralerregende Wirkung und Förderung des RZ bei den untersuchten Stoffen nicht parallel gehen.

Zu diskutieren ist, ob die Sympathikomimetika durch ihren Einfluß auf die Nierendurchblutung die Ausscheidung des Veratrins verzögern und dadurch die Erhöhung der RZ-Summe und Verlängerung der Wirkungsdauer verursachen. Dagegen spricht, daß sich die RZ-Vermehrung vor allem im Anfangsteil der Zeitwirkungsksrve bemerkbar macht, wo sich eine Ausscheidungsverzögerung noch nicht besonders auswirken dürfte und die höchsten Einflußfaktoren nicht bei den Substanzen zu beobachten sind, welche die Nierendurchblutung am meisten drosseln (Adrenalin, Noradrenalin). Im übrigen sind Schicksal und Ausscheidung von Veratrin nur unzureichend bekannt. Außerdem wurde nach Nephrektomie die blutdrucksenkende Wirkung von Veratrumalkaloiden nicht verlängert gefunden (32). Somit ist es unwahrscheinlich, daß die Sympathikomimetika auf dem Wege der Ausscheidungsverzögerung das Veratrin-RZ verstärken.

Eine Sensibilisierung der Rezeptoren in der Lunge durch Veratrin, wahrscheinlich über die Verschiebung des Ionengleichgewichts an der Zellmembran im Sinne der Lorente de Nó'schen Theorie (46, 60, 63), wurde auch von Zipf und Oehler (73) beobachtet, die eine Verstärkung der Headschen Trachealverschlußreaktion durch Veratrin beschreiben. Die gleichen Autoren zeigten außerdem, daß durch Veratrin sensibilisierte Rezeptoren in der Lunge schon auf physiologische Reize kontinuierlich Impulse aussenden (72, 48). Danach führt jedoch die gestörte Energieversorgung der veratrinisierten sensiblen Endorgane (46, 19, 63) - nach kurzer Übererregung - zum Zusammenbruch aller Erregungsvorgänge und damit zur Anästhesie, die von Zipf und Oehler beobachtet und als Endoanästhesie (73) bezeichnet wurde.

Es ist daran zu denken, daß die Sympathikomimetika hier angreifen und durch die Anregung der Oxydations- und Phosphorylierungsvorgänge (23, 6) eine stär-

kere und länger andauernde Übererregung der sensiblen Endorgane ermöglichen. Darüber hinaus ist vorstellbar, daß die Sympathikomimetika analog ihrer von Anichkov und Belen'kii (1) beschriebenen Wirkung auf die Pressorezeptoren im Carotissinus, wo sie die Empfindlichkeit für verschiedene Pharmaka erhöhen, in geeigneter Dosierung die für das RZ verantwortlichen Rezeptoren für die Veratrinwirkung empfindlicher werden lassen.

Interessant im Zusammenhang mit dem im Verlauf meiner Versuche beobachteten Abfall der RZ-verstärkenden Wirkung und RZ-Hemmung nach hohen Ephedrin- und Benzedrindosierungen sowie der bei diesen Stoffen zu beobachtenden längeren Latenzzeit, ist die Theorie von Gaddum und Kwiatkowski (22) über den Wirkungsmechanismus von Ephedrin. Danach schützt Ephedrin das Adrenalin und Noradrenalin vor der Oxydation durch Aminoxydase und übt auf diese Weise seine sympathikomimetische Wirkung aus. Außerdem aber verdrängen sehr hohe Ephedrin- oder Benzedrindosen nach der obengenannten Theorie von Gaddum und Kwiatkowski nicht nur die körpereigenen synaptischen Überträgerstoffe von der Aminoxydase, sondern auch von den Wirkorten an den Synapsen.

Die RZ-Verminderung durch große Dosen der übrigen untersuchten Sympathikomimetika läßt sich durch toxische Schädigung der Versuchstiere erklären (62, 24, 27, 31).

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von fünf Sympathikomimetika (Adrenalin, Noradrenalin, Novadral, Ephedrin und Benzedrin) auf das durch Veratrin hervorgerufene Respirationszeichen an Mäusen wurde untersucht. Alle Stoffe wurden zusammen mit der stets gleichen Dosis von 4 µg / 20 g Veratrin i.v. injiziert.

In bestimmten Dosenbereichen bewirken die Sympathikomimetika eine Vermehrung der RZ-Summe und Verlängerung der RZ-Dauer, in anderen Dosenbereichen eine Verminderung und Verkürzung.

Die Ergebnisse sind in Form von Tabellen, Zeit- und Dosenwirkungskurven dargestellt. Möglichkeiten für die Erklärung des Wirkungsmechanismus der RZ-Verstärkung werden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1 Anichkov, S. V.; Belen'kii, M. L.:
Pharmacology of the carotid body chemoreceptors, 126-130 (1963)

2 Bacq, Z. M.: Pharmacol. Rev. 1, 1-26 (1949)

3 Barcroft, H.; Peterson, E.; Schwab, R.S.: Neurology 2, 154-169 ff (1952)

4 Barger, G. u. Dale, H. H.: J. Physiol. 41, 19-59 (1910)

5 Barton, K.; Jeger, A.; Prelong, M. A.; Woodward, D. J.:
Experientia 10, 81 (1954)

6 Best, Ch. H.; Taylor, M. R.:
The physiolocical basis of medical practice, 7th Edition, 1027 (1961)

7. Beyer, K. H.: Physiol. Rev. 26, 169-197 (1946)

8 Blaschko, H.: Pharmacol. Rev. 4, 415-458 (1952)

9 Chem, K. K.; Wu, C. K.; Henrikson, E.:
Pharmacol. Exp. Ther. 36, 363-400 (1929)

10 Conèrbe, E.: Ann. Chim. Phys. 52, 352 (1833)

11 Credener, K.: Anaesthesist 7, 342-343 (1958)

12 Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl., 124-128 (1960)

13 a.a. O. 146 (1960)

14 a.a. O. 158-160 (1960)

15 a.a. O. 170 ff. (1960)

16 Dusquesnel; Laborde: des Aconites et l'Aconitin, Paris 1883

17 Euchenhofer, M.: Inauguraldissertation, Tübingen, 1963

18 Ewers, L. u. Boehme, R.: Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 1, 390-392 (1873)

19 Fleckenstein, W.: Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 228, 50 (1956)

20 Gaddum, J. H.; Kwiatkowski, H.: J. Physiol. 94, 87-100 (1938)

21 Gibbs, F. A.; Maltby, G. L.: J. Pharmacol. u. exp. Therap. 78, 1-10 (1943)

22 Goodman, L. S. u. Gillman, A.: The pharmacological basis of therapeutics, 2nd Edition, 487 (1955)

23 a.a. O. 489

24 a.a. O. 490

25 a.a. O. 501

26 a.a. O. 502

27 a.a. O. 509

28 a.a. O. 507 u. 516-517

29 a.a. O. 517

30 a.a. O. 522

31 a.a. O. 523

32 a.a. O. 750

33 Hartung, W. H.: Chem. Rev. 9, 389-465 (1931)

34 Henze, M.: Pflügers Arch. 92, 451-472 (1902)

35 Jacobsen, C. F. and Kennard, M. A.: J. Pharmacol. Exp. Therap. 49, 362-374

36 Kidess, E. T.: Inauguraldissertation, Tübingen, 1958

37 Klumpp, B.: Zusammenstellungen von Lungengewichten männlicher weißer Mäuse des Stammes II NMRI (nicht veröffentlicht)

38 Krämer: Inauguraldissertation, Kiel, 1893

39 Krayer, O.: Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 209, 405-408 (1949)

40 Krayer, O.; Acheson, G. H.: Physiol. Rev. 26, 383-446 (1946)

41 Kroll, F. W.: Arch. f. Psychiatr. 102, 284 (1934)

42 Lands, A. M.: First Symposium on Chemical-Biological Corralation, 77-123 (1951)

43 Lands, A. M.: Pharmacol. Rev. 1, 279-309 (1949)

44 Lands, A. M.; Tainter, M. L.: Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 219, 76-90 (1953)

45 Lissauer, H.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 23, 39-51 (1887)

46 Lorente de Nó, R.: A Study of Nerve Physiology, Rockefeller Institute for Medical Research, New York, 131 u. 132 (1947)

47 Maling, H. M.; Acheson, G. H.: Neurophysiol. 9, 379-386 (1946)

48 Meier, R.; Bein, H. J.; Hehnerich, H.: Experientia 5, 484 (1949)

49 Møller, K. O.: Pharmakologie, 4. Aufl. 382 u. 433 (1961)

50 Møller, K. O.: a.a. O. 436 (1961)

51 Muck, R.: Arch. Pharmakol. 229, 164 (1891)

52 Nickerson, M.; Goodman, L. S.: Courtesy of Federation Proc. 7, 397-409 (1948)

53 Nickerson, M.: Nomaguchi, G. M.: J. Pharmacol. u. exp. Therap. 107, 284-299 (1953)

54 Nickerson, M.; Nomaguchi, G. M.; Henry, J. W.: J. Pharmacol. u. exp. Therap. 107, 300-309 (1953)

55 Oehler, H.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 226, 366 (1955)

56 Pfleghar, F.: Inauguraldissertation, Tübingen (1956)

57 Pfleghar, F.: a.a. O.

58 Pulewka, P.; Grevener, H.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 177, 74-84 (1934)

59 Pulewka, P.; Bühler, M.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 236, 263 (1959)

60 Pulewka, P.; Bühler, M.; Klumpp, B.: Arzn.-Forsch. 10, 953-955 (1960)

61 Pulewka, P.; Bühler, M.: Hofmann, M.: In Vorbereitung

62 Riechert, W.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 212, 109 (1950)

63 Stämpfli, R.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 228, 43 (1956)

64 Tainter, M. L.: Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap. 46, 192-232 (1933)

65 Toman, J. E. P.; Davis, J. P.: Pharmacol. Rev. 1, 425-492 (1949)

66 Vejdek, K.: Chemical List 50, 603 (1956)

67 Wilcoxon, F.: Biometrics 1, 80 (1945)

68 Wilcoxon, F.: Biometrics 3, 119 (1947)

69 Winne, D.: Arzn.-Forsch. 14, 119-121 (1964)

70 Wintersteiner, A. L.; Grafft, D. F.: Essays in Biochemistry, Wly, New York, 308-321 (1956)

71 Wright, F. J.; Luff, D. J.: J. Chem. Soc. 33, 353 (1878)

72 Zipf, H. F.; Meistereck, H.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 217, 472 (1953)

73 Zipf, H. F.; Oehler, H.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 226, 367 (1955)

Herrn Professor Pulewka möchte ich für die Überlassung der anregenden Arbeit und seine freundliche Unterstützung herzlichst danken.

Herrn Dr. M.Bühler danke ich für den jederzeit gewährten Rat und die Anleitung bei den Versuchen.

Lebenslauf

Am 5. Juli 1936 wurde ich, Gerd Albrecht Ernst Lüders als Sohn des damaligen Diplomlandwirts Dr. Ernst Lüders und seiner Ehefrau Ilse geborene Albrecht in Stralsund geboren.

Bis April 1945 besuchte ich die Volksschule in Ahrendsee in der Nähe meies elterlichen Gutes Wüstenfelde und nach unserer Flucht vor der näherrückenden Roten Armee die Volksschule in Schöppenstedt, die Oberschule in Helmstedt und die Max-Planck-Schule in Wilhelmshaven, wo ich im Februar 1957 mein Abitur ablegte. Das Studium der Medizin begann ich in Marburg, setzte es in Kiel fort und bestand 1959 in Tübingen die ärztliche Vorprüfung. Mein klinisches Studium begann ich in München, studierte weiter in Kiel und bestand im Herbst 1962 in Tübingen die ärztliche Staatsprüfung. Seit Februar 1963 bin ich als Medizinalassistent in Stuttgart und Tübingen tätig.